Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

Subconjunctivale Prednisoloninjektionen bei Kaninchen

Studien des Aminosäurenstoffwechsels und des Histologischen Bildes

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
in der Zahnheilkunde des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Wilfried Weihe
aus Oberhausen

Marburg 1972

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

Subconjunctivale Prednisoloninjektionen bei Kaninchen

Studien des Aminosäurenstoffwechsels und des Histologischen Bildes

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
in der Zahnheilkunde des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Wilfried Weihe
aus Oberhausen

Marburg 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 15.12.1972

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan : Prof. Dr. Oepen
Referent : Doz. Dr. med. Lutz Welge-Lüssen
Coreferent : Prof. Dr. med. dent. H. Schnell

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0066

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Chemische Struktur der Steroide	1
1.2 Physiologische Wirkung der Nebennierenrindensteroide	3
1.3 Pharmakologische Wirkung der NNR-Steroide	6
2. ANWENDUNG DER KORTIKOIDE	8
2.1 In der Allgemeinmedizin	8
2.2 In der Ophthalmologie	9
3. NEBENWIRKUNGEN DER KORTIKOIDE	11
3.1 Glaukom	11
3.2 Katarakt	12
3.3 Weitere Nebenwirkungen	13
4. EXPERIMENTELLE OPHTHALMOLOGIE MIT KORTIKOIDEN - FRAGESTELLUNG	14
5. METHODIK	17
6. ERGEBNISSE	20
6.1 Allgemeinbefunde	20
6.2 Histologische Befunde	21
6.3 Aminosäuren.	23
7. DISKUSSION	26
8. TABELLARISCHER ANHANG	32
9. ZUSAMMENFASSUNG	44
10. LITERATURVERZEICHNIS	46

1. EINLEITUNG

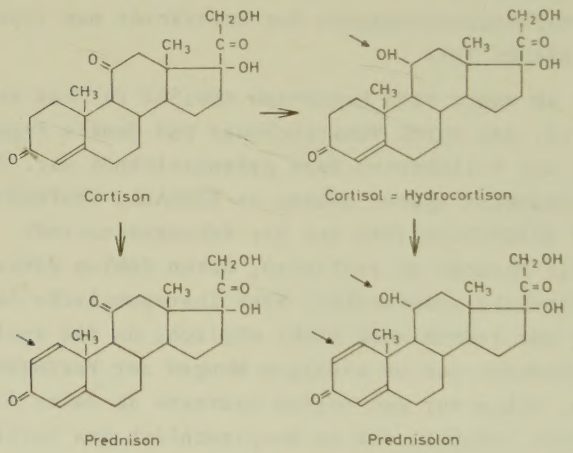
1.1 Chemische Struktur der Steroide

Die Behandlung mit Glukokortikoiden ist aus der heutigen Augenheilkunde nicht mehr wegzudenken. Angesichts dieser Bedeutung ist erstaunlich, daß über den eigentlichen Wirkungsmechanismus der Kortikoide nur sehr wenig bekannt ist.

Bereits im Jahre 1855 beschrieb ADDISON (1) ein Krankheitsbild, das durch Muskelschwund und dunkle Pigmentierung der belichteten Haut gekennzeichnet war. Erst ein Jahrhundert später gelang es KENDALL, WINTERSTEINER und REICHSTEIN 1948 aus der Nebennierenrinde (NNR) die Hormone zu isolieren, deren Fehlen dieses Krankheitsbild verursachte. Eine therapeutische Anwendung war jedoch noch nicht möglich, da die isolierten Wirkstoffe nur in winzigen Mengen zur Verfügung standen. Schon vor der ersten Synthese im Jahre 1946 war jedoch bekannt, daß es hauptsächlich das Cortison war, das das Krankheitsbild des Morbus Addison positiv beeinflußte.

Die Einführung des Cortisons in die Therapie von nicht endocrinologisch bedingten Krankheiten ist vor allem ein Verdienst von HENCH (3). Ihm gelang es 1948/1949, das Krankheitsbild der chronischen Polyarthritis und des rheumatischen Fiebers mit Cortison entscheidend zu bessern. Bis heute hat man aus gereinigten NNR-Extrakten neben dem schon erwähnten Cortison noch sechs weitere Steroidhormone isolieren können. Sie sind in ihrer chemischen Struktur Abkömmlinge des Pregnans und haben als gemeinsame

Merkmale eine Ketogruppe in 3-Stellung, eine Doppelbindung zwischen C_4 und C_5 sowie eine Seitenkette an C_{17}. Die chemische Struktur der beiden wichtigsten NNR-Steroide, des Cortisons und Cortisols, zeigt die Abbildung 1.



Chemische Struktur der wichtigsten Glucokortikoide

Abbildung 1

Durch Strukturveränderungen am Cortisonmolekül wurde von HERZOG (4) 1955 versucht, ein Medikament zu erhalten, das die erwünschte therapeutische Wirkung ohne die unerwünschten Nebenwirkungen hatte, die im Kapitel 3 aufgeführt sind.

Die Doppelbindung zwischen C_4 und C_5 sowie die Ketogruppe an C-Atom in Stellung 3 sind für die Wirkung notwendig und blieben daher erhalten. Die Einführung einer weiteren Doppelbindung zwischen C_1 und C_2 führt analog dem Cortison und Cortisol zu den synthetischen Derivaten Prednison und Prednisolon (siehe Abb. 1) mit einer vierfach starken antiphlogistischen und nicht ganz so starken mineralotropen Wirkung wie die der natürlichen Hormone. Weitere Entwicklungen führten zum Einbau eines Fluor-Moleküls und damit zu Dexa-, Beta- und Paramethason.

1.2 Physiologische Wirkung der NNR-Steroide

Die Steroidhormone der NNR beeinflussen in erster Linie den Salzhaushalt und die Glykogenbildung bzw. Gluconeogenese. Der physiologische Hormon-Blutspiegel, der für Cortison beim Menschen bei etwa 10 µg % liegt, wird durch Rückkoppelungsmechanismen zwischen Hypothalamus, Hypophyse und der NNR reguliert.

Die physiologische Bedeutung der Steroidhormone macht SCHWARZ (5) am Beispiel des Cortisons deutlich: Im hungernden Organismus hält es den Blutzuckerspiegel bis kurz vor dem Tode konstant und schafft die Voraussetzung für die Funktion des Zentralnervensystems, das keine eigene Energiereserve besitzt. Die Erklärung ist folgende: Bei Nahrungskarenz setzt das Cortison Glucose aus der Leber frei und stoppt gleichzeitig den peripheren Glucoseverbrauch in den Muskeln. Nach Erschöpfung des Glucosevorrats in der Leber akti-

viert Cortison die proteolytischen Enzyme und die Desaminierung von Aminosäuren (AS) zu Glucose. Es kommt zur Gluconeogenese, das dabei freiwerdende NH_3 wird ausgeschieden. Diesen biochemischen Vorgang bezeichnet man als den eiweißkatabolen Effekt der Glucocortikoide. Nach Beendigung der Nahrungskarenz sind alle diese Schritte reversibel. Neben dieser Hauptwirkung der Kortikoide im Proteinstoffwechsel unterscheidet SCHWARTZ noch Wirkungen auf den übrigen Stoffwechsel, wie zum Beispiel den insulin-antagonistischen Effekt und die stärkere Produktion von Fett aus Eiweiß, die beim Cushing-Kranken zum charakteristischen Bild der Stammfettsucht und des Mondgesichtes führt. Außerdem bewirkt Cortison eine Involution des lymphatischen Gewebes und eine Verminderung der Lymphozyten und Eosinophilen im Blut. Die Bildung von Antikörpern und die Fibroblastentätigkeit sind gleichermaßen vermindert.

Der physiologische Cortisonspiegel unterliegt im Laufe eines Tages beträchtlichen Schwankungen. Die Sekretion steigt nach Mitternacht an mit einem Maximum gegen sechs Uhr morgens. In dieser Zeit werden ca. 70 % des täglichen Cortisonbedarfs sezerniert. Das im Blut kreisende Cortison liegt nur zu etwa 5 % in freier und damit biologisch aktiver Form vor, die restlichen 95 % sind an Glucuronsäure und an Proteine gebunden. Die Metabolisierung erfolgt zum größten Teil in der Leber.

Ins Auge gelangt das Cortison über den Blutweg. DARDENNE (55) untersuchte mittels Papierchromatographie und Absorptionsmessungen den Gehalt an

Steroidhormonen im Rinderglaskörper. Er konnte eine 17-Keto-Steroid-Konzentration von 0,1 mg % nachweisen.

Dieser Gehalt im Auge dürfte vor allem vom Cortison-Blutspiegel und von der Durchlässigkeit der Blut-Glaskörper-Schranke abhängen. Bei lokaler Steroidgabe läßt sich der physiologische Wert um das 500- bis 1000-fache steigern (6).

Um die physiologischen Auswirkungen der Kortikoide auf das Auge untersuchen zu können, unterscheiden wir nach SCHWARTZ (6) drei experimentelle Möglichkeiten:

1. die Nebennieren-Entfernung,
2. die Untersuchung der Korrelation zwischen den täglichen Schwankungen der Steroidausschüttung und der Augenfunktion,
3. die zusätzliche Gabe von Steroidhormonen.

Die erste Möglichkeit ist für den experimentellen Gebrauch wenig geeignet, da die Nebennieren-Entfernung eine recht komplizierte und damit für den Organismus sehr einschneidende Operation ist. Trotz dieser Schwierigkeit konnte HIGASHI (zit. nach SCHWARTZ (6)) bereits 1930 ein Absinken des Augeninnendrucks (IOP) nach NN-Entfernung beweisen.

Die zweite der oben angegebenen Untersuchungsarten führte zu der Beobachtung, daß bei Glaukompatienten ein direkter Zusammenhang zwischen der täglichen Schwankung im Steroidspiegel und der des IOP bestand. Diese Beziehung konnte allerdings bei gesunden Patienten nicht gesichert werden.

Die dritte Untersuchungsart ist die einfachste in

der Durchführung und wird in der experimentellen Ophthalmologie am häufigsten angewandt. Ergebnisse dieser Untersuchungsart werden weiter unten behandelt. Es soll jedoch schon hier darauf hingewiesen werden, daß die Reaktion des einzelnen Individuums auf Behandlung mit Kortikoiden sehr unterschiedlich sein kann und damit die Aussage dieser Experimente erschwert wird.

1.3 Pharmakologische Wirkung der NNR-Steroide

Nach ihrer Wirkung lassen sich die natürlichen und synthetischen Kortikoide in zwei Gruppen einteilen (2):

1. Die Mineralokortikoide.

   Zu ihnen gehören das Aldosteron und das Desoxycortikosteron. Sie haben vor allem Auswirkungen auf den Elektrolytstoffwechsel (Na^+ Retention und K^+ Ausscheidung) und werden therapeutisch bei NNR - Insuffizienz zusammen mit den Glucocortikoiden gebraucht. Eine nennenswerte antiphlogistische Wirkung haben sie nicht.

2. Die Glucokortikoide.

   Hierzu gehören das Cortison und das Cortisol sowie deren synthetische Derivate. Sie haben ihre Hauptwirkung im Kohlehydratstoffwechsel, in dem sie die Gluconeogenese und damit auch die Glykogenbildung in der Leber fördern. Therapeutisch werden sie - von der Behandlung der NNR - Insuffizienz abgesehen - wegen ihrer starken antiphlogistischen, antiexsudativen und immunosuppressiven Wirkung gebraucht.

   Der Mechanismus dieser antiphlogistischen und antiexsudativen Wirkung ist weitgehend unge-

klärt. Wir können lediglich feststellen, daß die Kardinalsymptome der Entzündung durch die Anwendung von Glucokortikoiden unterdrückt werden können. Sie bewirken am Ort der Entzündung eine Verminderung der Exsudation, zelligen Infiltration und Fibroblastentätigkeit. Die Kollagenablagerung ist deutlich geringer und eine Vernarbung unterbleibt fast vollständig. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um eine Entzündung traumatischer, chemischer oder allergischer Entstehung handelt. Die Antigen - Antikörper - Reaktion selbst wird nicht beeinflußt, sondern lediglich die Antikörperbildung in den Lymphozyten und Plasmazellen unterdrückt. Weil die Glucokortikoide keinerlei bakterizide Wirkung haben, ist bei jeder Kortikoidbehandlung Vorsicht geboten, da sie die Entzündungssymptome ausschaltet und damit den Patienten schmerzfrei macht. HENCH (7) hat dies in folgenden, inzwischen fast klassisch gewordenen Worten ausgedrückt: Sie wirken wie ein Feuerschild, weder löschen sie das Feuer, noch wirken sie wie ein Handwerker, der den Feuerschaden repariert.

Die Kriterien für die richtige Anwendung einer Kortikoidbehandlung werden von POLLEY (8) wie folgt zusammengefaßt: Die Dosierung richtet sich in erster Linie nach der Schwere der Erkrankung. In größeren Mengen können Kortikoide nur über kurze Zeit ohne größeres Risiko verwendet werden. Lediglich lebensbedrohliche Erkrankungen gestatten Abweichungen von dieser Regel.

Wenn möglich, sollten die Kortikoide lokal appliziert werden, weil hierbei geringere Dosierungen erforderlich sind und damit die zu erwartenden

Nebenwirkungen ebenfalls geringer bleiben. Kortikoide dürfen - außer bei rein allergischen Erkrankungen - nie allein, sondern nur im Zusammenwirken mit anderen, bakteriziden Medikamenten gegeben werden.

2. ANWENDUNG DER KORTIKOIDE

2.1 In der Allgemeinmedizin (9)

Die erste Anwendung der Kortikoide in der Allgemeinmedizin - abgesehen von der Behandlung des Morbus Addison - erfolgte bei der chronischen Polyarthritis. Später fanden sie Anwendung bei Dermatosen, wie zum Beispiel Pemphigus und Psoriasis. Bei diesen Erkrankungen ist jedoch eine sehr hohe Erhaltungsdosis erforderlich. Mit kleinerer Dosis können Asthma, Enteritis regionalis und Colitis ulcerosa behandelt werden. Allgemein kann man heute sagen, daß praktisch alle entzündlichen Erkrankungen bekannter oder unbekannter Genese auf eine Kortikoidbehandlung ansprechen, besonders, wenn eine allergische Reaktion vorliegt. Genaue Dosierungsvorschriften sind nicht möglich, da jeder Organismus unterschiedlich auf eine solche Behandlung anspricht. Man beginnt in der Regel mit einer relativ hohen Dosis und verringert diese dann soweit, bis die für den einzelnen Patienten notwendige Erhaltungsdosis erreicht ist.

2.2 In der Ophthalmologie (10)

Die Kortikoidbehandlung ist in der Augenheilkunde von besonderer Bedeutung, denn in kaum einem anderen Organ als dem Auge kann eine Entzündung und die damit verbundene Gewebsveränderung, -vernarbung und -verklebung solch katastrophale Folgen haben wie hier. Oberstes Gebot bei jeder Augenbehandlung ist Erhaltung der Lichtdurchlässigkeit der brechenden Medien.

Die Kortikoide haben auch hier keinen Einfluß auf die Erkrankung selbst, sondern nur auf die Gewebsveränderungen. In Hinsicht auf die nützlichen Begleiterscheinungen einer Entzündung - wie etwa die Abschwächung von Toxinen durch Exsudation und die Bildung von Antikörpern - ist das Kortikoid eher schädlich. Die Therapie zielt lediglich darauf hin, die schädlichen Auswirkungen der Entzündung so lange unter Kontrolle zu halten, bis die Infektion oder sonstige Erkrankung durch andere Medikamente zur Abheilung gebracht worden ist.

Bei der Behandlung von Allergien ist eine Linderung meist so vollständig und dabei so einfach zu erreichen, daß hier die Kortikoide das Mittel der Wahl sind. Zwar wird die Allergie nicht " geheilt ", aber es ist sicherlich einfacher, die immer wiederkehrenden Symptome einer Allergie mit geringen Mengen eines Cortison - Präparates zu behandeln, als dem Patienten eine lange dauernde und dabei nicht immer erfolgreiche Allergiebehandlung zuzumuuten.

KING (11) teilt die Anwendungsmöglichkeiten der Kortikoidbehandlung folgendermaßen ein:

a) Erkrankungen der äußeren Augengewebe

Hierzu gehören vor allen die Conjunctivitiden, denen häufig eine allergische Reaktion zugrundeliegt. Ebenso sprechen Randulzerationen der Cornea und die Keratitis superficialis punctata sehr gut auf eine Kortikoidbehandlung an. Weiter unterscheidet KING

b) Erkrankungen der Uvea,

wie Iritis, Iridocyclitis und Chorioretinitis.

Ebenso wie KING berichtet HOGAN (12) über gute Erfolge bei der Behandlung der oben genannten und ähnlicher, durch hyperergische Reaktion hervorgerufener Augenkrankheiten.

So vielfältig wie die Zahl der Anwendungsmöglichkeiten ist auch die der Applikationsarten. Während früher bei der Kortikoidbehandlung Steroide meist i.v., i.m. oder oral gegeben wurden, ist man heute weitgehend zur lokalen Applikation übergegangen. Dies geschah vor allem in der Absicht, die Gefahr der oft für den Organismus gefährlichen Komplikationen so gering wie möglich zu halten.(Siehe auch Kapitel 3). Von Vorteil ist weiterhin, daß bei der Lokaltherapie viel höhere Konzentrationen im Auge erzielt werden können, als dies bei Allgemeintherapie überhaupt möglich ist.

Bei lokaler Applikation kann gewählt werden zwischen subconjunctivaler oder retrobulbärer Injektion von Kristallsuspensionen sowie Gabe von Salbe und Tropfen in den Bindehautsack, wobei letztere für die experimentelle Ophthalmologie unserer Meinung nach nicht so geeignet ist, da hierbei die Do-

sierung nicht genau genug zu bemessen ist und zusätzlich noch ein rascher, unkontrollierbarer Abtransport auf dem Tränenwege erfolgt. Es wird meist der subconjunctivalen Injektion der Vorzug gegeben, die im Vergleich zur retrobulbären einfacher zu handhaben ist, eine gleichmäßige Wirkung am Auge garantiert und auch wie zahlreiche Experimente bewiesen haben (13,14,15,16), eine sehr hohe Kortikoidkonzentration besonders in den vorderen Augenabschnitten erzielt.

3. NEBENWIRKUNGEN DER KORTIKOIDBEHANDLUNG

3.1 Glaukom

Über die Beeinflussung des Augeninnendrucks (IOP) durch Kortikoide und speziell durch Prednisolon liegen in der experimentellen Ophthalmologie sehr unterschiedliche Ergebnisse vor. KERN (17) berichtet von intraokulären Drucksteigerungen nach Kortikoiden, die von der Höhe der Dosis, der " Potenz " des angewandten Mittels und besonders der Behandlungsdauer abhängig sind. LIEB (18) konnte mit 6-Methyl-Prednisolon erhebliche Steigerungen des IOP erzielen. Ebenfalls mit Prednisolon, in Tropfenform appliziert, fand WOOD (19) den IOP bei Kaninchen erhöht. WOOD stellte ein Maximum nach 21 Tagen in beiden Augen fest, obwohl nur ein Auge behandelt wurde. Nach vier bis fünf Wochen kehrte der Druck zu normalen Werten zurück.

Während PRUS-SAWICKA (20) nach Prednisolon und TUOVINEN (21) nach fluoridierten Steroiden keine

Drucksteigerung feststellen konnten, beobachteten JACKSON und WAITZMAN (22) sogar eine Herabsetzung des IOP nach subconjunctival gegebenem Prednisolon. Sie untersuchten gleichzeitig den Abflußwiderstand und stellten fest, daß die Verminderung des IOP mit einer Verringerung des Abflußwiderstandes einherging. Wie sie bemerkten auch andere Autoren eine Normalisierung der IOP-Werte nach Absetzen der Kortikoidtherapie. LEOPOLD (23) und auch SCHWARTZ (24) haben Veränderungen im Augeninnendruck nach Kortikoidbehandlung am menschlichen Auge untersucht. Beide kommen zu dem Ergebnis, daß die Ansprechbarkeit auf Kortikoide sehr stark schwankt und daß die Gefahr eines " Steroid - Glaukoms " eventuell genetisch bedingt sein könnte. Besonders gefährdet sind Patienten, die über längere Zeit mit relativ hohen Kortikoiddosen behandelt werden, wie es zum Beispiel bei Polyarthritis und Dermatosen notwendig ist.

3.2 Katarakt

Bei Langzeitbehandlung mit hoher Dosis werden häufig subkapsuläre Linsentrübungen beobachtet. Nach LEOPOLD (23) ist diese Nebenwirkung bei lokaler Gabe umstritten und meist reversibel. Obwohl in vielen Fällen eine spontane Heilung nach Absetzen der Behandlung beobachtet wurde, ist manchmal bei starker Beeinträchtigung des Visus eine Kataraktoperation erforderlich.

COTLIER und BECKER (25) sowie auch CREMER-BARTELS und HOCKWIN (26) haben darauf hingewiesen, daß die Latenzzeit bis zum Auftreten einer Galaktose-Katarakt durch örtliche Gabe von Betamethason deutlich herabgesetzt werden kann.

3.3 Weitere Nebenwirkungen

Kontraindikationen der Kortikoidbehandlung sind Virus- und Pilzinfektionen. Die Steroide scheinen die Virulenz der Viren zu erhöhen und führen damit zu einer Exacerbation des Krankheitsbildes. Ebenso wie beim Herpes kann auch eine latent vorhandene Pilzinfektion, die vom Arzt zunächst nicht bemerkt wurde, unter einer Kortikoidbehandlung manifest werden. Dies ist besonders gefährlich bei offenen Verletzungen, bei denen physiologisch vorhandene Pilze in das Auge eindringen und dann unter Kortikoideinfluß pathogen werden können.

GOLDSTEIN (27) hat die möglichen Nebenwirkungen einer systematischen Kortikoidtherapie zusammengefaßt. An erster Stelle steht das Aufflackern von Entzündungen. Da im kortikoidbehandelten Organismus die Produktion von Antikörpern stark eingeschränkt ist, wird damit die Abwehrkraft geschwächt und die Gefahr einer Infektion vergrößert. An zweiter Stelle stehen Störungen im Elektrolytstoffwechsel, deren Schwere sehr von der Art des verwandten Steroids abhängt. Weiter führt GOLDSTEIN die Hyperglykämie und die Glucosurie auf, die sich aus der insulinantagonistischen Wirkung der Kortikoide erklären und allgemein unter der Bezeichnung " Steroid - Diabetes " bekannt sind.

Häufig werden psychische Störungen beobachtet, deren Genese aber noch nicht ausreichend geklärt ist. Ebenso zu den Nebenwirkungen gehören das steroidinduzierte Magenulcus, das besonders häufig bei oraler Applikation auftritt, und die Osteoporose.

Nur geringe Bedeutung dürfte in diesem Zusammenhang den Adjuvantien der Steroidlösungen und Suspensio-

nen zukommen. Das sind nach KERN (17) oberflächenaktive, emulgierende Stoffe, die eine höhere Lösungskonzentration ermöglichen und durch Verminderung der Oberflächenspannung zwischen Wirkstoff und Grenzmembran eine bessere Penetration in das Gewebe bewirken. Bei dem in vielen Adjuvantien enthaltenen Zephiran wird eine conjunctivale Hyperämie sowie eine ödematöse Schwellung der Bindehaut beobachtet. Die Epithelisierung einer Erosion ist vermindert. Darüber hinaus blockieren die benetzenden Stoffe die Freigabe oder Synthese bestimmter Enzyme wie Trypsin und Lipase.

4. EXPERIMENTELLE OPHTHALMOLOGIE MIT KORTIKOIDEN

Seit der Einführung der Kortikoide in die Ophthalmologie ist eine derart große Zahl von experimentellen Untersuchungen über ihre Wirkung veröffentlicht worden, daß es im Rahmen dieser Arbeit nur möglich ist, einige wenige zu erwähnen.

KAPLAN und FISHER (28) injizierte 3 mg i.m./die Methylprednisolon bei Kaninchen und bestimmten an Hand der Uronsäure-Konzentration den Mucopolysaccharidgehalt in Glaskörper und Rippenknorpel. Sie verzeichneten nach einer dreiwöchigen Behandlung einen Anstieg der Mucopolysaccharide.

KING (11) behandelte eine bei Kaninchen mit Hilfe von Pferdeserum erzeugte Uveitis mit verschiedenen Kortikoiden und erzielte dabei mit Prednisolon die besten Ergebnisse.

LARSEN (29, 30) untersuchte bei Cortison - behandelten Kaninchen die Viskosität und den Hyaluronsäuregehalt des Glaskörpers. Er fand eine um 2,2 % erhöhte Viskosität, die er mit der ebenfalls erhöhten Konzentration an Hyaluronsäure erklärt.

Ausführlich untersucht ist die Permeation von Kortikoiden ins Augeninnere. CASTREN et al. (31) analysierten nach subconjunctivaler Prednisoloninjektion Kammerwasser und Glaskörper von Kaninchen. Ihre Ergebnisse zeigen, daß Prednisolon bei dieser Injektionsform sehr gut ins Augeninnere penetriert, daß jedoch die Resorptionsdauer sehr unterschiedlich sein kann. Bei einigen Tieren konnten sie noch Spuren des Kortikoides nach 35 Tagen an der Injektionsstelle nachweisen. Gleichzeitig beschrieben sie eine sehr unterschiedliche Permeation ins behandelte bzw. unbehandelte Auge. Während sie in Glaskörper- und Kammerwasser-Flüssigkeit des behandelten Auges eine deutlich höhere Konzentration nachweisen konnten als im unbehandelten, fanden sie im Gewebe des unbehandelten Auges kein Kortikoid.

HYNDIUK (14) fand nach Injektion von 60 µC beim Affen kein Steroid im unbehandelten Auge, obwohl er alle Gewebe und Flüssigkeiten einzeln untersuchte. Weiter verglich er die subconjunctivale Injektion mit der retrobulbären und mit der systematischen Anwendung von Prednisolon. Seine Untersuchungen zeigen die deutliche Überlegenheit der lokalen Anwendung gegenüber der systematischen und führen weiter zu der Feststellung, daß die retrobulbäre Injektion mehr bei Erkrankungen der hinteren Augenpartien angezeigt ist, während sich die subconjunctivale mehr für die Behandlung der

vorderen Augenpartien eignet.

Auch LEVINE und ARONSON (16) folgern aus Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Cortisol, daß die subconjunctivale der intravenösen Injektion in der Augenheilkunde überlegen ist. Sie zeigten wie andere Autoren, daß eine Entzündung die Resorptionsgeschwindigkeit deutlich erhöht.

Da bei Langzeitbehandlung die Gefahr einer NNR-Atrophie besteht, machten HARTER, REDDY und THORN (32) den Vorschlag, jeden zweiten Tag die gesamte 48-Stunden-Dosis auf einmal zu geben. Nach ihrer Meinung müßte sich in den therapiefreien Intervallen der durch die Behandlung verstellte Rückkoppelungsmechanismus mit der Hypophyse normalisieren und so die körpereigenen Bildungsstätten wieder zur Kortikoidproduktion angeregt werden.

SCHUTZ et al. (33) erprobten diese Art der Dosierung bei 15 Patienten mit verschiedenen Augenkrankheiten und beobachteten eine gute entzündungshemmende Wirkung ohne Anzeichen für die sonst häufig beobachteten Nebenwirkungen. Bei chronischen Erkrankungen dürfte das von HARTER, REDDY und THORN (32) als " alternate-day steroid regimen " bezeichnete Verfahren der konventionellen Dosierung überlegen sein.

MANUELLI (34) bestimmte im Kammerwasser Aminosäuren nach lokaler Dexamethason-Gabe in Form von Salben in den Bindehautsack. 16 nachgewiesene Aminosäuren zeigten nach 1 und 2 Monaten eine vorwiegend verringerte Konzentration.

Ähnliche Untersuchungen mit der in der hiesigen Klinik verwandten Methode der subconjunctivalen Injektion liegen nicht vor.

Es erschien deshalb interessant, mit dieser Anwendungsart, die uns besonders exakt dosierbar erscheint, Aminosäuren-Untersuchungen durchzuführen.

5. METHODIK

Für unsere Untersuchungen wählen wir 21 Kaninchen (Deutsche Widder) eines gleichen Stammes, wie sie WELGE-LÜSSEN und OPPERMANN (35) für die Bestimmung des normalen Aminosäuren-Musters in Kammerwasser und Glskörper benutzten. Alter der Tiere zu Beginn der Behandlung ca. neun bis zwölf Wochen mit einem Körpergewicht von 2,8 bis 4,3 kg. Während der gesamten Versuchsdauer werden sie mit einem einheitlichen Mischfutter (Ovator Solikanin) ernährt.

Entsprechend der Untersuchungen von KAPLAN und FISHER (28) injizierten wir pro Woche insgesamt 20 mg Prednisolon. Bei einem Durchschnittsgewicht von 3,5 kg sind entsprechend 1 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht verabreicht worden.

Nach Tropfanaesthesie mit Novesine 2 % und Luxation des Bulbus injizieren wir am linken Auge mit einer graduierten 1 ml Recordspritze 0,5 ml entsprechend 10 mg einer Prednisolon - Kristallsuspension subconjunctival vor dem Augenaequator zwischen den drei Augenmuskeln. Das rechte Auge erhält auf gleiche Weise 0,5 ml der Suspensionsgrundlage. Diese Injektionen führen wir am ersten und dritten Tag jeder Behandlungswoche durch.

Wir unterteilen die 21 Tiere in 3 Gruppen von jeweils 7 Tieren, die wir eine, drei und sechs Wochen auf die angegebene Art behandeln.

Vor Tötung der Tiere werden stichprobenartig folgende Untersuchungen durchgeführt:

a) beiderseits Messung des Augeninnendrucks mit einem geeichten Schiøtz Tonometer.

b) Nach Weitstellung der Pupille mit Mydrial Untersuchung der Vorderkammer und Linse mit der Spaltlampe.

c) Spiegelung des Augenhintergrundes mit dem Zeiss-Augenspiegel.

Während der gesamten Versuchsdauer wird das Gewicht der Tiere kontrolliert.

Einen Tag vor der beabsichtigten Tötung werden die Tiere ohne Nahrung gehalten, um nach eine Empfehlung von REDDY und KINSEY (36) einen gleichmäßigen Aminosäuren-Spiegel zu erhalten.

Am Ende der geplanten Versuchsdauer an beiden Augen Punktion des Kammerwassers mit einer 20er Nadel unter Pentobarbitalnarkose und zusätzlich lokaler Procain - Tropfanaesthesie bei luxiertem Bulbus. Dann nach Tötung der Tiere durch Luftembolie innerhalb von 15 Minuten Enucleation der Bulbi, Eröffnung der Sklera in Optikusnähe und Aspiration von 0,8 bis 1,1 ml klarem Glaskörper.

Sowohl Kammerwasser wie auch Glaskörper werden sofort mit jeweils der doppelten Menge kalter 0,5 n $HClO_4$ enteiweißt und der Rückstand bei + 4^{o} C und 5ooo U/min (entsprechend 2500 g) abzentrifugiert. Nach dem Dekantieren Nachzentrifugieren mit 1 ml $HClO_4$. Der so gewonnene Extrakt

wird mit 10 n KOH neutralisiert (Tüpfelmethode) und nach dem Abzentrifugieren des ausgefallenen Perchloratniederschlages im Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Dann Auflösung in 2,0 ml entlüfteter 0,1 n HCl, die Hälfte (1 ml) der so gelösten Trockensubstanz wird 6 Stunden mit 15 ml 6 n HCl bei 110° C nach Anschluß an einem Rückflußkühler hydrolysiert. Das Hydrolysat wird wiederum zur Trockene eingeengt und entsprechend in 1 ml entlüfteter 0,1 n HCl gelöst. Sämtliche Substanzen werden bis zur säulenchromatographischen Untersuchung unter - 18° C aufbewahrt. Zur Analyse wird die von WELGE-LÜSSEN (37) beschriebene Apparatur benützt. Auch die Auswertung der Diagramme erfolgt in der gleichen Weise. Die statistische Auswertung, Berechnung der Mittelwerte und Streubreite, lineare Regression und Korrelation der einzelnen Meßreihen wurden mit Unterstützung des Instituts für medizinische und biologische Statistik an der zentralen Rechenanlage der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

Für die histologischen Untersuchungen wählten wir zunächst ein Tier aus, das sechs Wochen lang mit Prednisolon und Suspensionsgrundlage behandelt wurde. Die Untersuchungen an diesem kontinuierlich behandelten Tier ergaben noch kein genügend klares Bild. Deshalb nahmen wir zu weiteren Versuchskontrollen eine getrennte Versuchsreihe vor, in der wir die Tiere nur einmal mit Prednisolon und Suspensionsgrundlage behandelten. Wir untersuchten 6 Tiere, die wir 2, 4, 8, 14, 21 und 42 Tage nach der Prednisolonapplikation mittels der oben beschriebenen Art töteten. Nach Fixation der enucleierten Bulbi in Formol und Alkohol fertigten wir Paraffin-

schnitte an, die wir mit Haematoxilin-Eosin bzw. Para-Amino-Salicylsäure färbten.

6. ERGEBNISSE

6.1 Allgemeinbefunde

Die behandelten 21 Tiere wurden regelmäßig kontrolliert. Während die Suspensionsflüssigkeit sehr schnell resorbiert wurde, konnten wir das Steroid-Depot meist während der gesamten Versuchsdauer als milchig-weiße Auftreibung der Bindehaut beobachten. Bei den drei und sechs Wochen behandelten Tieren zeigte sich an beiden Augen eine starke Hyperämie der conjunctivalen Gefäße. Die Bindehaut einiger Tiere, die wir sechs Wochen behandelten, wurde opak und chemotisch.

Der von uns an beiden Augen tonometrisch gemessene Augeninnendruck lag im linken behandelten Auge niedriger als im rechten, unbehandelten (li. Auge zwischen 13,4 und 22,4, Mittelwert 17; re. Auge zwischen 15,9 und 26,6, Mittelwert 21,6 bei jeweils 6 Messungen mit 5,5 g Auflage). Diese Werte liegen im Bereich der von GUERRY (56) und LANGHAM (57) angegebenen Normalwerte für Kaninchen. Die Untersuchungen mit Spaltlampe und Augenspiegel ergaben keinen Anhalt für die Ausbildung einer Katarakt oder einer sonstigen pathologischen Veränderung.

Bei der Gewichtskontrolle ergab sich kein einheitliches Bild. Während ein Teil der Tiere sein ursprüngliches Gewicht beibehielt oder gering zunahm,

verloren vier Tiere bis zu maximal einem Viertel ihres anfänglichen Körpergewichtes. 12 Tiere starben während der Behandlung. Eine Obduktion in der veterinär-medizinischen Abteilung der Behringwerke Marburg und mehrere parasitologische Untersuchungen, die durch Herrn Dr. Geyer, Zoologisches Institut der Marburger Philipps-Universität, durchgeführt wurden, konnten uns keine Klarheit über die Todesursache verschaffen.

6.2 Histologische Befunde

Nach sechs Wochen kontinuierlicher Therapie sehen wir im linken, behandelten Auge eine sehr starke Gewebsreaktion. Rund um die Injektionsstelle ist das Gewebe nekrotisiert. Im Ganzen ist das Gewebe im behandelten Augenabschnitt ödematös und stark aufgelockert mit großen Gefäßlumina. An Zellen finden wir viele Lymphozyten mit schaumigem Plasma und atrophischen, gelappten Kernen, weiter Monozyten mit granuliertem und leicht eosinophilem Plasma. Leukozyten fehlen fast vollständig. Das Epithel der Bindehaut ist unregelmäßig und dünn mit nur 2 - 3 Zellschichten im Gegensatz zu 5 im normalen Auge. Am Limbus Corneae erkennt man deutlich eine beginnende Pannusbildung.

Das Kontrollauge zeigt außer einer leichten Hyperämie keinen pathologischen Befund.

Zwei Tage nach einer einmaligen Injektion finden wir im Prednisolon - behandelten Auge eine im Ganzen geringe Reaktion. Limbusnah sehen wir vereinzelte Lymphozyten und Plasmazellen, die Gefäße der Bindehaut sind erweitert. Im polarisierten Licht

lassen sich keine doppelbrechenden Substanzen feststellen. Im Gegensatz hierzu sehen wir in dem nur mit Suspensionsgrundlage behandelten Auge an der Injektionsstelle einen großen Bezirk von zerfallenden, polymorphkernigen Granulocyten. Die Bindehaut ist stark vorgebuckelt und das Epithel oberflächlich teilweise desquamiert. Limbusnah ist das Bindehautepithel erhalten.

Nach vier Tagen ist im rechten, mit Suspensions-Grundlage behandelten Auge nur noch eine leichte Hyperämie mit vereinzelten Lymphozyten und Makrophagen zu beobachten. Im Prednisolon-behandelten Auge zeigt die Bindehaut über dem Depot zahlreiche Histiocyten und eine starke Füllung der Becherzellen mit Sekret. Im episkleralen Gewebe finden wir nach hinten eine langgestreckte Zone von zerfallenden polymorphkernigen Leukozyten, der zum Bindegewebe hin eine schmale Nekrosezone aufliegt.

Acht Tage nach der Injektion zeigt das rechte Auge nur noch eine sehr geringe Hyperämie mit zelliger Infiltration. Im linken Auge sind an der Injektionsstelle viele Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen zu sehen. An sie schließt sich nach hinten wieder die schon nach vier Tagen beobachtete Zone mit zerfallenden polymorphkernigen Granulocyten an, die nun etwas über den Äquator hinausragt und der im Zentrum auch nach der episkleralen Seite eine Nekrosezone aufliegt.

Vom vierzehnten Tag an ist der Befund im nur mit Suspensions-Grundlage behandelten Auge unauffällig. Im Kortikoid-behandelten Auge hat sich die Bindehaut durch vermehrte Fibroblastenbildung stark vorgewölbt. Die Zerfall- und Nekrosezone ist resor-

biert, um die Gefäße herum finden sich noch Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen.

Nach 3 Wochen ist die Bindehaut nur noch wenig vorgewölbt. Es finden sich wenige Fibroblasten, eine Hyperämie oder zellige Infiltration läßt sich nur noch geringgradig nachweisen.

Nach 6 Wochen unterscheidet sich das linke Auge vom rechten nur noch durch eine stärkere Auflockerung des Bindegewebes mit leichter Hyperämie und Rundzellinfiltration.

6.3 Aminosäuren

Für die Untersuchungen des Aminosäurenspektrums wurden etwa 200 vollständige Chromatogramme geschrieben. Da wir die gleiche Kaninchenrasse wie WELGE-LÜSSEN et al. (35) benutzt haben, wurde auf die erneute Bestimmung von Normalwerten verzichtet. Die von uns benutzte Methodik der Aminosäurenanalyse hat den Vorteil, Messungen an Gewebsmengen eines Auges durchführen zu können. Dadurch konnten wir bei jedem einzelnen Tier von Kammerwasser und Glaskörper des behandelten sowie auch des Kontroll-Auges je eine Gesamt-Analyse der freien und der durch Hydrolyse freigesetzten Aminosäuren erhalten. Ferner hatten wir die Möglichkeit, die unterschiedlichen Reaktionen des behandelten und des unbehandelten Auges ungestört durch jene Fehler zu beobachten, die durch die verschiedene Ansprechbarkeit auf eine Kortikoid-Therapie bei einzelnen Tieren entstehen und die bei Auswertung eines " pool " die Einzelergebnisse verwischt hätten. Gleichzeitig konnten wir diejenigen Auswirkungen beobachten,

die durch Allgemein-Resorption des lokal gespritzten Prednisolons auch am unbehandelten Auge auftreten.

Folgende Abkürzungen werden benutzt:

Cysac = Cysteinsäure,
Taur = Taurin,
Asp = Asparaginsäure,
Thr = Threonin,
Ser = Serin,
Glu = Glutaminsäure,
Gly = Glycin,
Ala = Alanin,
Val = Valin,
Met = Methionin,
Ileu = Isoleucin,
Leu = Leucin,
Tyr = Tyrosin,
Phe = Phenyalanin,
Orn = Ornithin,
Lys = Lysin,
His = Histidin,
Arg = Arginin.

Da sich die einzelnen Aminosäuren unterschiedlich verhalten, haben wir zur besseren Übersicht diejenigen Aminosäuren in Gruppen zusammengefaßt, die in etwa gleichartiges Verhalten zeigen.

Im Kammerwasser können wir in beiden Augen einen leichten Anstieg nur von freiem Taur, Glu, Gly und Orn im Verlauf von 6 Wochen feststellen. Bei den gesamten Aminosäuren reagieren beide Augen unterschiedlich: während wir im linken Auge einen kontinuierlichen Anstieg von Cysac, Taur, Asp, Thr, Glu, Orn und Lys verzeichnen, sehen wir bei einer

Reihe peptid-gebundener Aminosäuren im rechten Auge nach anfänglichem Anstieg eine Rückkehr zu Konzentrationen, die im Bereich der Normalwerte oder sogar darunter liegen. Zu dieser Gruppe gehören Taur, Glu, Gly, Ala, Val, Ileu, Leu, Tyr, Phe, His und Arg. Met zeigt in freier und gesamter Form nach 6 Wochen einen signifikanten Konzentrationsabfall.

Weitgehend gleichbleibend sind die Konzentrationen von freiem Asp, Glu, Phe und His im Glaskörper beider Augen.

Die gesamten Aminosäuren des Glaskörpers zeigen beiderseits keine deutlichen Veränderungen außer Anstiegen von Gly, Orn und Lys und Absinken von Met und Tyr, wobei Tyr nach 6 Wochen wieder Normalwerte erreicht hat. Bei den meisten freien Aminosäuren des Glaskörpers finden wir nach sechs Wochen Konzentrationen, die deutlich unter den Normalwerten liegen. Bemerkenswert ist das Verhalten von Met, das bei allen Versuchsreihen signifikant abfiel.

Eine lineare Regression und Korrelation ist für n = 21 bei einer Signifikanzschranke von 0,05 beweisbar, wenn der Korrelationskoeffizient größer als 0,4132 ist. Eine solche Korrelation zwischen freien und gesamten Aminosäuren läßt sich im Kammerwasser des linken Auges für Taur, Gly, Ala, Met, Ileu, Phe, Orn, Lys und Arg beweisen, im rechten Auge dagegen lediglich für Asp, Gly, Met und Orn. Im Glaskörper besteht diese Korrelation für Met und Orn in beiden Augen, dazu im linken Auge noch bei Taur, Ala, Glu, Tyr und Orn und im rechten Auge bei Cysac, Leu, His und Arg.

Bei Berechnung einer Korrelation zwischen Kammerwasser und Glaskörper konnten wir dies für freies und gesamtes Methionin in beiden Augen sichern. Bei den freien Aminosäuren des linken Auges korrelieren Tyr und Lys mit negativem Korrelationskoeffizienten, d.h. eine Zunahme in der einen Substanz ist mit einer Abnahme in der anderen verbunden. Von den gesamten Aminosäuren korrelieren außerdem Taur im rechten Auge und Ser im linken, bei den freien Gly, Ala, Val und Ileu im rechten Auge.

Eine Korrelation zwischen dem rechten und linken Auge konnten wir wiederum bei Met für alle Untersuchungsreihen beweisen. Im Kammerwasser korrelieren bis auf Tyr, His und Lys alle freien Aminosäuren der beiden Augen miteinander, während sich eine Korrelation der peptid-gebundenen Aminosäuren nur für Met beweisen läßt. Im Glaskörper zeigen außer Met nur noch Gly in freier und Taur in peptid-gebundener Form gleiches Verhalten.

7. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Auf Grund unserer histologischen Beobachtungen können wir die Untersuchungen von KAPLAN und NAGREDA (38) bestätigen, die bei Mäusen nach i.v. und intraperitonealer Gabe von Hydrocortison eine Involution des lymphatischen Thymus-Gewebes feststellen konnten. Schon bei normaler Rückbildung wird dieses Organ lymphozytenärmer (BENNINGHOFF 58). So deuten wir das Fehlen von Lymphozyten im Nekrosebezirk des behandelten Auges als Folge der Einwirkung des Prednisolons. Die Entstehung einer Nekrosezone bis

weit über den Äquator des Bulbus hinweg entspricht nicht den Beobachtungen von LEVINE und ARONSON (16), die subconjunctival ein Kontrastmittel im Volumen von 0,2 ml injizierten und dies vor dem Augenäquator lokalisiert sahen. Eine Diffusion in weiter hinten liegende Augenabschnitte war nicht feststellbar. Wir müssen nun nach unseren Ergebnissen annehmen, daß selbst limbusnah gespritztes Prednisolon bis weit über den Augenäquator hinaus diffundiert und dort Gewebsreaktionen hervorruft. Allerdings war unsere Lösungsmenge 2 1/2 mal so groß.

Die erste nach einigen Tagen einsetzende Fibroblastentätigkeit haben wir erwartet, da NNR-Hormone zunächst das Fibroblastenwachstum hemmen. Erst nach Abklingen der Hormonwirkung setzt das Fibroblastenwachstum ein. Ungeklärt bleibt für uns die starke Reaktion des rechten Auges auf die Suspensionsgrundlage mit vielen zerfallenden Granulocyten, die bereits nach vier Tagen abgeklungen ist. Die im Anschluß beobachtete Hyperämie beiderseits dürfte ausschließlich auf die Einwirkung des oberflächenaktiven Lösungsmittels zurückzuführen sein. Ähnliche Beobachtungen hat auch KERN (17) nach Zephirangabe in den Conjunctivalsack referiert: conjunctivale Hyperämie, Bindehautoedem, Abschilferung des Bindehaut- und Hornhaut-Epithels.

Wir haben bei unseren Untersuchungen keine steroidbedingte Katarakt und bei sporadischer impressionstonometrischer Druckkontrolle keine Augeninnendruckerhöhung festgestellt, wie sie von vielen anderen Autoren beschrieben wurden. Da wir jedoch nur eine relativ kurze Behandlungszeit überblicken, können wir dies nicht sicher ausschließen. Ob bei lokaler

Therapie in der von uns gebrauchten, recht hohen Dosierung diese Nebenwirkungen normalerweise nicht auftreten, können nur weitere Langzeitversuche klären.

Die von BATTINI (39) beschriebene Gewichtsabnahme während der Kortikoidbehandlung können wir zum größten Teil bestätigen. Der sehr unterschiedlichen Reaktion liegt unserer Meinung nach die auch von LEOPOLD (23) und SCHWARTZ (24) beschriebene unterschiedliche Ansprechbarkeit der Tiere auf eine Kortikoidbehandlung zugrunde.

Die Todesursache der 12 gestorbenen Tiere blieb ungeklärt. Wir halten eine infektiöse Erkrankung der Atemwege nicht für ausgeschlossen, da sich die meisten Todesfälle in den kalten Wintermonaten ereigneten. Zusätzlich dürften die Tiere durch die hohen Prednisolondosen in ihrer Abwehrkraft geschwächt gewesen sein.

FRIEDEN (40) hat bei einem in vitro-Versuch den Einfluß von Hydrocortison auf den Einbau von radioaktiv markiertem Glycin in homogenisiertes Nierengewebe untersucht. Er fand einen verminderten Glycineinbau ohne Rückkehr-Tendenz zu Normalwerten. Wir dürfen daraus für unsere Versuche folgern, daß der Verbrauch von Glycin im Kammerwasser und Glaskörper unterschiedlich ist. Wir fanden im Kammerwasser vorwiegend einen Anstieg von freiem und gesamtem Glycin, im Glaskörper des rechten Auges blieb Glycin dagegen andauernd vermindert. Allerdings erreichte Glycin im linken Auge nach anfänglichem Absinken wieder normale Werte.

Interessant erscheint uns der starke Verlust an freiem und gesamtem Methionin.

Dazu wurden verglichen die peptid-gebundenen mit den freien Aminosäuren in einem Kompartiment von Kammerwasser und Glaskörper eines Auges sowie die entsprechenden Aminosäuren im rechten und linken Auge. Methionin reagiert als einzige der untersuchten Aminosäuren immer mit einer deutlichen Konzentrationsminderung, für die zwei Erklärungen möglich ist. Dies kann entweder durch eine zeitweise oder völlige Blockierung des Einbaus von Methionin ins Gewebe oder einen vermehrten Verbrauch auf Grund eines gesteigerten Methioninbedarfs bedingt sein. PIHL und EKER (41) haben mit einer autoradiographischen Studie an Leberzellen bewiesen, daß unter Prednisoloneinfluß der Methionineinbau in Proteine konstant bleibt, gleichgültig, wie hoch die angewandte Dosis auch ist. Weiter fanden sie, daß es im Zellstoffwechsel keine Gewöhnung an Prednisolon gibt: auch nach einer Vorbehandlung mit Prednisolon reagierten die untersuchten Leberzellen genauso wie die unbehandelten Zellen. Für unsere Ergebnisse ergibt sich daraus, daß es unter Prednisoloneinfluß zu einem gesteigerten Methioninverbrauch bei erhöhtem Bedarf kommen wuß, der sehr viel höher liegt als bei den anderen Aminosäuren und der in sämtlichen von uns untersuchten Geweben besteht. Eine nähere Erklärung für seine Verwendung können wir nicht geben. Es wird als Methyldonator im C_1-Stoffwechsel eingesetzt. Wir können aber aus unseren chromatographischen Untersuchungen keine Rückschlüsse auf die Verwendung des Methionins ziehen. Diese Frage müßte durch Versuche mit radioaktiv markierten Aminosäuren geklärt werden.

ZINNEMAN et al. (42) untersuchten die Konzentration der Aminosäuren, die bei Cortisol-behandelten Män-

nern im Urin ausgeschieden werden, und bestimmten gleichzeitig die Aminosäurenkonzentration im Blut. Wichtig ist an dieser Untersuchung, daß der Aminosäurenspiegel im Blut konstant blieb. Wir können daraus für unsere Versuche die Folgerung ziehen, daß die von uns beobachteten Konzentrationsänderungen tatsächlich aus einer lokalen Stoffwechselveränderung durch die Steroide entstehen und nicht etwa die Folge einer veränderten Blutzusammensetzung sind.

Der von uns beschriebene Glycinanstieg sowie die Vermehrung von freier Glutaminsäure im Kammerwasser entspricht den Ergebnissen von ASCHKENASY und WELLERS (43), die bei proteinfrei ernährten Ratten ein deutliches Ansteigen des Leberglutathions nach Infusion von hohen Cortisondosen fanden und daraus Rückschlüsse auf die Mobilisierung aus Gewebedepots von Glutaminsäure, Glycin und Cystein zogen, aus denen sich Gluthation zusammensetzt.

Über Aminosäurenveränderungen nach Kortikoidbehandlung am Auge berichtet MANUELLI (34). Kaninchen wurden mit Dexamethason-Salbe behandelt und nach ein- und zwei-monatiger Behandlung das Kammerwasser der Tiere untersucht. Er beschränkte sich auf die Bestimmung der durch Hydrolyse freigesetzten Aminosäuren und benutzte wie auch wir die Eluationschromatographie zum quantitativen Nachweis des gesamten Aminosäurenspektrums. Während wir jedoch bei den gesamten Aminosäuren im Kammerwasser beider Augen vorwiegend ansteigende Konzentrationen fanden, die sich nach sechs Wochen zum Teil normalisierten, beschreibt MANUELLI einen generellen Konzentrations-

abfall. Bestätigen können wir nur den starken Verlust von Methionin.

Bei der Berechnung von Korrelationen machten wir drei interessante Beobachtungen:

1. Im behandelten Auge, also unter dem Einfluß von Prednisolon, besteht im Kammerwasser eine feste Beziehung zwischen Veränderungen der freien und peptid-gebundenen Aminosäuren, die wir in dieser Form im unbehandelten Auge nicht finden.
2. Es besteht eine Korrelation zwischen den freien Aminosäuren im Kammerwasser beider Augen, d.h., diese Aminosäuren verhalten sich gleichartig.
3. Freies Tyrosin und Lysin korrelieren beim Vergleich von Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges mit negativem Korrelationskoeffizienten, d.h., diese Aminosäuren zeigen auf die gleiche Behandlung am gleichen Auge eine unterschiedliche Reaktion in zwei verschiedenen Kompartimenten.

Es scheint uns weiter wichtig, daß wir keinen Unterschied im Verhalten der glucoplastischen und der ketoplastischen Aminosäuren feststellen konnten. Die eiweißkatabole Wirkung der Kortikoide beschränkt sich nicht auf diejenigen Aminosäuren, aus denen später Glucose gewonnen werden kann, sondern es findet unter ihrem Einfluß ein genereller Eiweißumbau bzw. -abbau statt. Ebenso ohne Ergebnis blieben unsere Nachforschungen, ob sich bei den essentiellen Aminosäuren ein in etwa gleichartiges Verhalten feststellen ließ, wie es früher bei Fremdkörper-Implantationen in den Glaskörper durch Kupfer nach 4 und 28 Tagen und durch Eisen nach 4 Wochen von WELGE-LÜSSEN; OPPERMANN und MÖSSINGER (35, 44) gefunden wurde.

Tabelle 1 : Aminosäurenkonzentration im Kammerwasser und Glaskörper von Kaninchenaugen.
Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM)
vor und nach saurer Hydrolyse in 10^{-8} Mol/g

	Kammerwasser		Glaskörper	
	vor Hydrolyse (M ± sm)	nach Hydrolyse (M ± sm)	vor Hydrolyse (M ± sm)	nach Hydrolyse (M ± sm)
Cysteins.	3,4o±o,73	7,66±1,18	1,42±o,16	2,37±0,6o
Taurin	7,46±o,89	14,97±1,o7	12,38±1,93	16,59±2,45
Asparagins.	6,o1±o,53	22,o7±2,27	1,25±o,18	7,64±o,89
Threonin		23,15±1,56		4,37±o,45
Serin		56,31±4,25		9,82±o,81
Glutamins.	23,64±2,o5	112,78±3,o7	5,19±1,oo	41,73±1,78
Citrullin	Spur			
Glycin	35,18±4,69	55,77±6,11	4,15±o,51	11,18±o,78
Alanin	52,41±3,33	62,33±2,6o	5,26±o,45	8,38±o,99
Cystin	Spur			
Valin	23,42±1,86	29,59±1,52	3,24±o,25	4,68±o,54
Methionin	14,95±2,91	12,15±2,26	3,9o±o,78	3,89±o,83
Isoleucin	12,5o±1,39	13,8o±1,o3	2,44±o,33	3,3o±o,41
Leucin	17,34±o,76	21,64±1,67	2,47±o,22	4,75 ±o,57
Tyrosin	13,o9±1,36	15,28±1,37	1,9o±o,16	4,15±1,22
Phenylalan.	1o,23±o,74	14,63±o,57	1,25±o,13	3,53±o,79
Ornithin	11,48±2,26	13,12±o,91	2,34±o,43	2,92±o,4o
Lysin	32,45±3,18	4o,93±3,28	5,31± o,97	8,62±o,92
Histidin	8,61±o,61	9,6o±o,71	1,11±o,16	1,78±o,24
Arginin	27,41±1,95	33,1o±1,55	4,24±o,33	5,5o±o,61

Tabelle 2 : Aminosäurenkonzentration im Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion von Deltacortril. Mittelwert M und Streuung des Mittelwertes (SM) vor saurer Hydrolyse, Einheiten in 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	4.5o ± 1.19	2.4o ± 1.o6	2.461 ± o.36
Taurin	17.77 ± 2.64	16.o8 ± 2.3o	18.887 ± 1.89
Asparagins.	4.9o ± o.79	6.16 ± 1.2o	6.453 ± o.61
Glutamins.	25.91 ± 1.82	29.o4 ± 2.69	29.898 ± 2.34
Glycin	63.33 ± 11.73	38.1o ± 8.83	39.669 ± 6.84
Alanin	46.93 ± 5.o2	66.27 ± 15.93	48.544 ± 9.18
Valin	23.68 ± 2.51	2o.19 ± 3.41	16.784 ± 3.3o
Methionin	12.9o ± 2.95	12.23 ± 2.76	5.258 ± o.96
Isoleucin	13.o3 ± 1.82	13.24 ± 1.64	8.98o ± 1.55
Leucin	16.46 ± 1.32	14.94 ± 1.89	13.525 ± 2.11
Tyrosin	13.13 ± 1.17	14.o6 ± 1.23	9.837 ± 1.62
Phenylalanin	1o.24 ± 1.2o	13.75 ± 1,36	8.238 ± 1.19
Ornithin	17.13 ± 2.94	13.8o ± 2,16	19.543 ± 3.47
Lysin	4o.43 ± 3.92	33.26 ± 2.o1	34.422 ± 3.92
Histidin	11.49 ± 1,72	16.66 ± 8.11	8.261 ± 1.31
Arginin	28.77 ± 2.58	22.63 ± 2.45	19.o59 ± 3.29

Tabelle 3 : Aminosäurenkonzentration im Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion von Deltacortril
Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM)
nach saurer Hydrolyse, Einheiten 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	12.22 ± 2.3o	9.84 ± 1.46	12.55 ± 2.91
Taurin	41.75 ± 1o.56	45.6o ± 11.o3	33.75 ± 6.86
Asparagins.	29.45 ± 1.58	34.87 ± 4.72	39.85 ± 6.12
Threonin	29.62 ± 2.o4	34.37 ± 3.62	39.68 ± 7.78
Serin	6o.38 ± 4.26	52.7o ± 1.88	69.72 ± 12.61
Glutamins.	149.7o ± 14.7o	141.1o ± 5.o4	17o.32 ± 15.19
Glycin	9o.75 ± 8.9o	6o.88 ± 11.53	93.42 ± 18.64
Alanin	56.91 ± 3.7o	6o.81 ± 9.5o	66.98 ± 11.83
Valin	32.37 ± 1.46	24.14 ± 2.66	28.37 ± 6.15
Methionin	16.12 ± 3.34	9.92 ± 2.48	5.41 ± o.88
Isoleucin	17.99 ± 2.68	14.63 ± 1.13	14.83 ± 2.47
Leucin	27.48 ± 1.99	23.99 ± 2.52	3o.88 ± 6.14
Tyrosin	13.28 ± 1.6o	13.13 ± o.68	11.99 ± 1.72
Phenylalanin	16.28 ± 1.o9	17.34 ± 1.94	15.4o ± 2.8o
Ornithin	16.28 ± 2.41	18.16 ± 1.69	19,77 ± 2.52
Lysin	52.94 ± 3.93	54.o8 ± 4.46	54.94 ± 9.5o
Histidin	13.75 ± 1.13	11.7o ± 1.41	11.7o ± 1.7o
Arginin	35.32 ± 1.14	3o.56 ± 2.35	3o.67 ± 6.36

Tabelle 4 : Aminosäurenkonzentration im Glaskörper nach subconjunctivaler Injektion von Deltacortril
Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM) vor saurer Hydrolyse, Einheiten in 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	1.834 ± o.32	1.66o ± o.59	o.763 ± o.21
Taurin	14.27o ± 2.72	8.784 ± 2.34	9.187 ± 3.26
Asparagins.	1.174 ± o.33	4.741 ± 3.45	2.131 ± o.38
Glutamins.	3.364 ± o.27	5.716 ± 1.57	6.497 ± 1.67
Glycin	3.o94 ± o.35	4.351 ± 1.62	3.823 ± 1.oo
Alanin	3.267 ± o.28	5.347 ± 1.27	6.374 ± 2.18
Valin	1.863 ± o.23	1.817 ± o.3o	2.959 ± o.94
Methionin	2.314 ± o.6o	1.782 ± o.51	1.36o ± o.23
Isoleucin	1.756 ± o.33	1.424 ± o.24	1.87o ± o.36
Leucin	1.551 ± o.12	1.577 ± o.15	2.6o4 ± o.68
Tyrosin	1.135 ± o.16	1.o88 ± o.12	1.632 ± o.5o
Phenylanalin	1.123 ± o.31	1.o99 ± o.15	1.649 ± o.5o
Ornithin	2.282 ± o.65	2.722 ± o.45	3.o65 ± o.5o
Lysin	5.4o1 ± o.55	5.923 ± o.91	7.143 ± 1.62
Histidin	1.219 ± o.22	o.978 ± o.21	1.483 ± o.28
Arginin	3.813 ± o.38	3.546 ± o.48	3.81o ± o.95

Tabelle 5 : Aminosäurenkonzentration im Glaskörper nach subconjunctivaler Injektion von Deltacortril
Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM) nach saurer Hydrolyse, Einheiten in 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	2.776 ± o.97	2.6o1 ± o.46	2.626 ± o.34
Taurin	24.1o8 ± 3.6o	15.41o ± 2.27	14.471 ± 4.3o
Asparagins.	6.58o ± o.55	6.392 ± o.75	9.o32 ± 2.35
Threonin	5.266 ± o.89	4.758 ± o.77	6.461 ± 1.57
Serin	8.o74 ± o.78	8.2o5 ± o.97	13.126 ± 2.67
Glutamins.	41.o32 ± 1.87	47.855 ± 6.19	54.3o3 ± 6.49
Glycin	12.862 ± 1.o8	17.613 ± 6.21	17.oo2 ± 4.46
Alanin	6.o89 ± o.63	1o.259 ± 2.19	12.694 ± 2.99
Valin	3.868 ± o.79	4.2o9 ± o.64	7.733 ± 1.82
Methionin	3.147 ± o.77	2.713 ± o.31	2.1o6 ± o.4o
Isoleucin	3.281 ± o.48	3.o73 ± o.22	4.443 ± o.74
Leucin	3.9o4 ± o.28	4.675 ± o.56	8.284 ± 2.26
Tyrosin	1.316 ± o.18	2.165 ± o.56	3.1o2 ± o.58
Phenylalanin	3.31o ± o.95	3.3o5 ± o.93	5.268 ± o.99
Ornithin	3.814 ± o.66	5.626 ± 1.29	6.17o ± 1.o7
Lysin	1o.197 ± o.99	18.681 ± 5.62	14.883 ± 2.24
Histidin	1.816 ± o.28	3.o2o ± o.7o	6.18o ± 4.17
Arginin	5.61o ± o.48	7.o48 ± 1.83	7.o87 ± 1.68

Tabelle 6 : Aminosäurenkonzentration im Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion von Suspensions-Grundlage Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM) vor saurer Hydrolyse, Einheiten in 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	5.56 ± 1.66	4.98 ± 1.44	3.15 ± 0.53
Taurin	18.65 ± 3.5o	21.o6 ± 2.24	2o.75 ± 1.91
Asparagins.	5.41 ± 1.34	7.22 ± 1.44	7.71 ± 0.98
Glutamins.	28.12 ± 3.o5	29.7o ± 1.92	37.3o ± 5.23
Glycin	57.3o ± 9.88	42.62 ± 15.57	42.16 ± 5.o1
Alanin	51.47 ± 6.64	67.97 ± 16.o5	54.8o ± 6.62
Valin	23.76 ± 2.33	21.21 ± 3.57	18.3o ± 2.41
Methionin	14.82 ± 3.14	11.64 ± 2.33	7.13 ± 1.83
Isoleucin	14.69 ± 1.86	12.3o ± o.8o	9.69 ± 1.62
Leucin	15.96 ± o.84	14.89 ± 1.o4	13.41 ± 2.24
Tyrosin	12.84 ± o.92	1o.82 ± 1.87	12.1o ± 2.o4
Phenylalanin	11.35 ± 1.31	12.67 ± 2.56	11.34 ± 1.68
Ornithin	15.59 ± 3.16	13.83 ± 1.9o	16.89 ± 3.75
Lysin	37.38 ± 5.36	34.1o ± 2.77	4o.23 ± 3.56
Histidin	21.14 ± 12.21	5.53 ± o.99	6.81 ± 1.13
Arginin	27.98 ± 2.o6	25.o3 ± 2.6o	18.92 ± 4.47

Tabelle 7: Aminosäurenkonzentration im Kammerwasser nach subconjunctivaler Injektion von Suspensions-Grundlage Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM) nach saurer Hydrolyse, Einheiten 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	9.28 ± 2.7o	9.55 ± 2.6	8.62 ± 2.32
Taurin	43.44 ± 1o.59	47.27 ± 12.1	3o.33 ± 7.48
Asparagins.	42.13 ± 8.o5	71.62 ± 42.2	3o.o2 ± 6.67
Threonin	35.74 ± 5.17	6o.76 ± 35.2	33.12 ± 6.99
Serin	6o.76 ± 7.7o	74.49 ± 25.2	46.8o ± 8.37
Glutamins.	133.25 ± 15.o9	195.28 ± 49.6	136.47 ± 23.7o
Glycin	94.91 ± 13.26	89.o4 ± 23.1	52.87 ± 1o.66
Alanin	65.71 ± 8.11	95.28 ± 3o.4	48.58 ± 9.78
Valin	4o.12 ± 6.o4	45.35 ± 18.5	25.o9 ± 6.82
Methionin	17.19 ± 3.25	1o.o2 ± 2.6	3.21 ± o.63
Isoleucin	19.85 ± 1.9o	21.44 ± 8.4	9.5o ± 1.99
Leucin	35.83 ± 8.o5	6o.8o ± 37.4	18.68 ± 3.89
Tyrosin	16.24 ± 4.14	26.32 ± 13.6	9.99 ± 2.8o
Phenylalanin	18.14 ± 3.44	27.62 ± 11.4	9.81 ± 2.58
Ornithin	18.96 ± 3.9o	18.44 ± 2.9	17.35 ± 1.99
Lysin	7o.o9 ± 7.o6	84.o6 ± 31.3	61.53 ± 9.9o
Histidin	14.48 ± 2.99	16.79 ± 8.2	9.53 ± 1.37
Arginin	34.89 ± 4.32	44.53 ± 15.6	26.13 ± 3.45

Tabelle 8: Aminosäurenkonzentration im Glaskörper nach subconjunctivaler Injektion von Suspensions-Grundlage Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM) vor saurer Hydrolyse, Einheiten in 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	1.968 ± o.62	1.o25 ± o.25	o.821 ± o.18
Taurin	9.52o ± 1.82	8.274 ± 1.55	7.434 ± 2.78
Asparagins.	o.742 ± o.12	1.19o ± o.27	4.379 ± 2.15
Glutamins.	3.2o9 ± o.36	8.895 ± 4.37	7.o27 ± 1.78
Glycin	3.65o ± o.79	3.115 ± 1.o6	2.239 ± o.58
Alanin	3.165 ± o.43	4.o12 ± o.62	3.167 ± o.59
Valin	1.936 ± o.32	1.613 ± o.2o	1.469 ± o.34
Methionin	2.883 ± o.51	1.342 ± o.26	o.843 ± o.15
Isoleucin	1.996 ± o.33	1.363 ± o.21	1.o32 ± o.18
Leucin	1.613 ± o.14	1.4o8 ± o.o9	1.443 ± o.29
Tyrosin	1.232 ± o.17	o.968 ± o.12	o.866 ± o.18
Phenilalanin	1.o67 ± o.26	1.o59 ± o.23	o.999 ± o.25
Ornithin	2.9o7 ± o.41	2.697 ± o.4o	2.572 ± o.6o
Lysin	5.497 ± 1.29	3.6oo ± o.64	6.712 ± o.92
Histidin	1.557 ± o.27	o.575 ± o.18	o.787 ± o.18
Arginin	4.146 ± o.57	2.538 ± o.57	2.9o1 ± o.38

Tabelle 9: Aminosäurenkonzentration im Glaskörper nach subconjunctivaler Injektion von Suspensions-Grundlage Mittelwert und Streuung des Mittelwertes (SM) nach saurer Hydrolyse, Einheiten 10^{-8} Mol/g

	Behandlungsdauer 1 Woche	3 Wochen	6 Wochen
Cysteins.	4.165 ± o.95	2.116 ± o.31	2.573 ± o.52
Taurin	29.9o7 ± 5.93	14.6o7 ± 3.6o	15.375 ± 4.69
Asparagins.	1o.531 ± 2.87	6.923 ± o.58	7.649 ± 1.39
Threonin	9.oo5 ± 3.43	4.932 ± o.51	5.887 ± 1.o2
Serin	13.o83 ± 3.24	8.9o1 ± o.86	8.586 ± 1.52
Glutamins.	43.123 ± 5.48	45.28o ± 2.34	48.567 ± 9.21
Glycin	17.772 ± 2.4o	11.186 ± 2.32	11.4oo ± 2.55
Alanin	8.638 ± 2.28	8.223 ± 1.5o	6.994 ± 1.6o
Valin	6.5oo ± 2.45	4.o74 ± o.65	5.247 ± o.78
Methionin	4.327 ± o.57	3.537 ± o.51	2.339 ± o.36
Isoleucin	4.882 ± 1.12	3.524 ± o.35	3.115 ± o.55
Leucin	7.613 ± 3.o8	4.75o ± o.54	5.826 ± o.92
Tyrosin	2.634 ± o.94	2.35o ± o.72	3.381 ± 1.o7
Phenylalanin	4.498 ± 1.25	4.733 ± o.98	5.521 ± 1.o8
Ornithin	3.774 ± o.7o	4.299 ± o.79	6.1o7 ± o.54
Lysin	11.283 ± 1.74	12.871 ± 3.17	13.718 ± 3.o4
Histidin	3.323 ± o.76	1.4o5 ± o.34	2.361 ± o.54
Arginin	1o.353 ± 2.99	4.621 ± o.83	5.173 ± o.92

Tabelle 10 : Korrelation und lineare Regression zwischen den Aminosäurekonzentrationen im Kaninchenauge nach Prednisolonbehnadlung.

Kammerwasser gegen Glaskörper

	re. Auge vor Hydr.	re. Auge nach Hydr.	li. Auge vor Hydr.	li. Auge nach Hydr.
Cys	- 0,139	- 0,014	0,269	0,348
Taur	0,001	0,662	- 0,203	0,064
Asp.	0,381	0,132	0,103	- 0,236
Thre		0,020		- 0,317
Ser.		0,085		0,478
Glu	- 0,126	0,147	0,079	- 0,259
Gly	0,596	0,225	0,165	0,109
Ala	0,582	0,086	0,140	- 0,073
Val	0,734	0,154	- 0,062	- 0,159
Met	0,753	0,657	0,691	0,490
Ileu	0,713	0,347	- 0,034	- 0,104
Leu	0,216	0,158	- 0,292	- 0,170
Tyr	0,091	- 0,070	- 0,479	- 0,316
Phe	0,174	0,081	- 0,391	- 0,076
Orn	0,398	0,333	0,171	0,289
Lys	- 0,066	- 0,287	- 0,538	0,079
His	0,116	- 0,085	- 0,087	0,334
Arg	0,226	- 0,018	0,130	- 0,283

Tabelle 11 : Korrelation und lineare Regression zwischen den Aminosäurekonzentrationen im Kaninchenauge nach Prednisolonbehandlung

Rechtes gegen linkes Auge

	KW nach Hydr.	KW vor Hydr.	GK nach Hydr.	GK vor Hydr.
Cys	- 0,167	0,408	- 0,178	0,362
Taur	0,365	0,626	0,425	0,338
Asp	- 0,047	0,711	- 0,219	- 0,027
Thre	0,103		- 0,016	
Ser	- 0,097		- 0,143	
Glu	- 0,171	0,452	- 0,257	0,011
Gly	0,331	0,724	- 0,331	0,482
Ala	0,181	0,883	- 0,133	0,343
Val	0,112	0,619	0,012	0,315
Met	0,711	0,581	0,445	0,647
Ileu	- 0,031	0,521	0,084	0,339
Leu	- 0,108	0,508	0,074	0,298
Tyr	- 0,028	0,388	0,231	- 0,049
Phe	- 0,075	0,507	0,268	0,169
Orn	0,277	0,489	0,277	0,239
Lys	0,285	0,227	0,312	0,215
His	- 0,207	0,121	- 0,077	0,127
Arg	0,116	0,562	0,116	0,153

Tabelle 12 : Korrelation und lineare Regression zwischen den Aminosäurekonzentrationen im Kaninchenauge nach Prednisolonbehandlung

Gesamte gegen freie Aminosäuren

	KW re. Auge	KW li. Auge	GK re. Auge	GK li. Auge
Cys	- 0,099	0,106	0,444	0,233
Taur	0,183	0,439	0,176	0,593
Asp	0,503	- 0,067	0,013	0,075
Glu	- 0,139	0,091	0,312	0,533
Gly	0,514	0,568	0,317	0,288
Ala	0,135	0,614	0,292	0,531
Val	0,202	0,157	0,382	0,372
Met	0,690	0,715	0,655	0,695
Ileu	0,379	0,549	0,700	0,608
Leu	- 0,009	0,332	0,489	0,371
Tyr	- 0,097	0,107	0,241	0,508
Phe	0,170	0,450	0,215	- 0,024
Orn	0,461	0,639	- 0,096	0,756
Lys	- 0,123	0,549	- 0,015	0,157
His	- 0,195	0,238	0,565	- 0,004
Arg	0,073	0,456	0,619	0,131

9. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem historischen Überblick über die Entdeckung des Cortisons und seiner Derivate wird eine Darstellung über die chemische Struktur der natürlichen und synthetischen Kortikoide gegeben. Es wird die therapeutische Anwendung in der Allgemeinmedizin und speziell in der Ophthalmologie erläutert, in der als Nebenwirkungen besonders das Auftreten eines Glaukoms und einer Katarakt beobachtet werden. Aus einer Zusammenstellung der Ergebnisse der experimentellen Ophthalmologie mit Steroiden ergibt sich die Fragestellung der Arbeit.

Eine Gruppe von 21 Kaninchen erhält zweimal wöchentlich eine subconjunctivale Injektion von 10 mg Prednisolon - Kristallsuspension am linken Auge. Das rechte Auge wird mit der Suspensions-Grundlage in gleicher Weise behandelt. Nach 1, 3 und 6 Wochen wird im Kammerwasser und Glaskörper beider Augen die Aminosäurenkonzentration eines Perchloratextraktes vor und nach saurer Hydrolyse bestimmt.

Die Veränderungen des Aminosäurenspiegels sind sehr uneinheitlich. Das uns aus früheren Untersuchungen bekannte einheitliche Verhalten der essentiellen Aminosäuren sowie eine unterschiedliche Reaktion der gluco- und ketoplastischen Aminosäuren wird nicht beobachtet. Während der Aminosäurenspiegel im Glaskörper relativ konstant bleibt, treten im Kammerwasser größere Schwankungen auf, die sich zum Teil nach 6 Wochen normalisiert haben. Auffällig ist das Verhalten von Methionin, das unter allen Untersuchungsbedingungen signifikant abfällt. Als Deutung wird ein gesteigerter Verbrauch diskutiert.

Die Berechnung der Korrelation zwischen den einzelnen Untersuchungsreihen ergibt ein gleiches Verhalten der freien und der gesamten Aminosäuren im Kammerwasser des behandelten Auges, ebenso der freien Aminosäuren im Kammerwasser beider Augen. Außerdem besteht eine negative Korrelation zwischen freiem Tyrosin und Lysin beim Vergleich von Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges.

Eine zweite Gruppe von 6 Kaninchen erhält einmalig subconjunctival 10 mg Prednisolon am linken und Suspensions-Grundlage am rechten Auge. Nach 2, 4, 8, 14, 21 und 42 Tagen werden von beiden Augen histologische Schnitte angefertigt.

Im Verlauf einer solchen Injektionsbehandlung werden zunächst starke Nekrosen an der Injektionsstelle, später eine vermehrte Fibroblastentätigkeit beobachtet. Nach 6 Wochen besteht nur noch eine leichte Hyperämie mit geringer zelliger Infiltration.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADDISON,T.: On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules S. Highley, London 1855 zit. in 2.)

2. BEICKERT,A.: Die Glukokortikoidtherapie innerer Erkrankungen VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 2. Aufl., 1968

3. HENCH,P., E.C.MENDALL, C.H.SLOCUMB, H.F.POLLEY: Transact. Ass. Amer. Physicians 62, 1949, S. 64, zit. in 2.)

4. HERZOG,H.L. et al. Science 121, 1955, S. 176 zit. in 2.)

5. SCHWARTZ,T.: The Nature of Adrenocorticosteroid Activity Tr.Amer.Acad.Ophthal.Otolaryng. 71, 1967, S. 243

6. SCHWARTZ,B.:Physiological Effects of Corticosteroids on the Eye. Internat. Ophthalm.Clinics Vol 6, Nr. 4, 1966, S. 753 - 789

7. HENCH,P.S.: Effects of Cortisone Acetate and Pituitary ACTH on Rheumatoid Arthritis, Rheumatic Fever and Certain Other Conditions. Arch.Intern.Med. 85, 1950, S. 545-666

8. POLLEY,H.F.: Rationale and Technique of Adrenocorticosteroid Therapy. Tr.Amer.Acad.Ophthal.Otol. 71, 1967, S. 248

9. KAPLAN,D.: Corticosteroids in General Medicine
Int. Ophthal. Clin. Vol 6, 4, 1966,
S. 821 - 825

10. LEOPOLD,I.H., A.H.BARNET; Steroids in Ophthalmology.
Ady. Ophthal., 18, 1967, S. 1 - 58

11. KING,J.H. et al.: Prednisone und Prednisolone in
Ophthalmology.
Tr.Amer.Acad.Ophthal.Otol.
59, 1955, S. 759 - 770

12. HOGAN,M.J., P.THYGESON, S.KIMURA: Effects of
Prednisone and Prednisolone in Ocular
Inflammation.
Tr.Amer.Acad.Ophthal.Otol.
59, 1955, S. 779 - 782

13. HYNDIUK,R.A., M.G.REAGAN: Radioactive Depot-Corti-
costeroid Penetration into Monkey
Ocular Tissue. I. Retrobulbar and
Systemic Administration.
Arch. Ophthal. 80, 1968, S. 499 - 503

14. HYNDIUK,R.A.: Radioactive Depot-Corticosteroid
Penetration into Monkey Ocular Tissue.
II. Subconjunctival Administration.
Arch. Ophthal. 82, 1969, S. 259 - 262

15. LEOPOLD,I.H. et al.: Local and Systemic Cortisone
in Ocular Disease.
Amer.J.Ophthal. 34, 1951, S. 361-371

16. LEVINE,N.D., S.B.ARONSON: Orbital Infusion of
Steroids in the Rabbit.
Arch.Ophthal. 83, 1970, S. 599 - 607

17. KERN,R.: Experimentelle Studien zum Cortison-
glaukom.
Ophthalmologica 156, 1968, S. 473-487

18. LIEB,W.: Veränderungen der Kammerwasserdynamik. Klin.Mbl.Augenhk. 142, 1968, S.982-1003

19. WOOD,D.: Response of Rabbits to Corticosteroids. Amer.J. Ophthal. 63, 1967, S. 841-856

20. PRUS-SAWICKA, K.: Histological and Histochemical Investigations on the Influence of Glucocorticoids on the Trabecular Meshwork in Rabbit Eye. Klin. Oczna 39, 1969, S. 549 - 553

21. TUOVINEN,E., M.LIESMAA, R.ESILÄ: The Influence of Corticosteroids on Intraocular Pressure in Rabbits. II. The Influence of Massive Subconjunctival Doses of Dexamethasone and Bethamethasone. Acta Ophthal. 44, 1966, S. 901 - 905

22. JACKSON,R., M.WAITZMAN: Effects of Some Steroids on Aqueous Humor Dynamics. Exp.Eye Res. 4, 1965, S. 112 - 123

23. LEOPOLD,I.H.: The Steroid Shield in Ophthalmology. Tr. Mer.Acad.Ophthal. Otol. 71, 1967, S. 273

24. SCHWARTZ,B.: The Response of Ocular Pressure to Corticosteroids. Intern. Ophthal. Clin. Vol 6, Nr. 4, 1966, S. 929 - 989

25. COTLIER,E., B.BECKER: Topical Corticosteroids and Galactose Cataract. Invest. Ophthal. 4, 1965, S. 806 - 814

26. CREMER-BARTELS,G., O.HOCKWIN et al.: Additionskatarakt nach Corticosteroidapplikation bei Galaktose-gefütterten Ratten. Heidelberger Berichte 69, 1968, S.436-440

27. GOLDSTEIN,M.J. et al.: Some Observations of the Hazards of Corticosteroid Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Tr. Amer. Acad. Ophthal. Otol. 71, 1967, S. 254

28. KAPLAN, D., B.FISHER: The Effect of Methylprednisolone on Mucopolysaccarides of Rabbit Vitreous Humor and Costal Cartilage. Bioch. Biophys. Acta 83, 1964, S. 102-112

29. LARSEN, G.: The Viscosity of the Vitreous Humor Influenced by Hormones. Arch. Ophthal. 59, 1954, S. 712

30. LARSEN,G.: The Hyaluronic Acid in the Rabbit Vitreous Body. Variations Following Hormonal Treatment. Arch. Ophthal. 60, 1958, 815-825

31. CASTREN, J.A.: Über das Eindringen eines Depot-Corticosteroids in die Vorderkammer und den Glaskörper und die Verweildauer des Steroids im Auge. Acta Ophthal. 42, 1964, S. 680-684

32. HARTER, J.G., W.J.REDDY, G.W.THORN: Studies on an Intermittent Corticosteroid Dosage Regimen. New Eng. J.Med. 269, 1963, S. 591

33. SCHUTZ,S., R.NEWHOUSE, J.DELLO RUSSO: Alternate-Day Steroid Regimen in the Treatment of Ocular Disease. Brit.J.Ophthal. 52, 1968, S. 461

34. MANUELLI,G.F.: Modificationi degli aminoacidi componenti le proteine dell'umor acqeo normale die coniglio dopo prolungato trattamento con desametazone Minerva Oftalmologica, 8, 1966, S.107-109

35. WELGE-LÜSSEN,L., W.OPPERMANN: Aminosäurebestimmungen an Einzelaugen im Kammerwasser und Glaskörper.
V. Graefes Arch. 177, 1969, S. 346-354

36. REDDY,D.V.N., C.ROSENBERG, V.E.KINSEY: Steady State Distribution of free Amino Acids in the Aqueous Humours, Vitreous Body and Plasma of the Rabbit.
Exp. Eye Res. 1, 1961, S. 175-181

37. WELGE-LÜSSEN,L.: Elutionschromatographische Aminosäure-Untersuchungen im Glaskörper.
Heidelberger Berichte 68, 1967, S. 102-107

38. KAPLAN,S.A., C.S.NAGREDA: Adrenal Steroids and α-Aminoisobutyric Acid.
Amer.J.Physiol. 200, 1961, S. 1035-1038

39. BATTINI,G.A.: Über den Glukose- und Glykoproteingehalt im Kammerwasser, Glaskörper und in der Linse der Kaninchen nach Behandlung mit Glucokortikoiden.
Klin. Mbl. Augenhk. 152, 1968, 709-714

40. FRIEDEN,E.H., E.H.COHEN, A.HARPER: The Effects of Steroid Hormones upon Amino Acid Incorporation into Mouse Kidney Homogenates.
Endocrinology 68, 1961, S. 862-866

41. PIHL,A., P.EKER: Biochemical Effects of Prednisolone on Human Liver Cells in Tissue Culture
Biochem. Pharmacol. 15, 1966, S. 769-777

42. ZINNEMAN, H.H., J.J.JOHNSON, U.S.SEAL: Effect of Short Term Therapy with Cortisol on the Urinary Excretion of free Amino Acids.
J. Clin. Endocr. 23, 1963, 996 - 1000

43. ASCHKENASY,A., G.WELLERS: Some Experimental Data Concerning the Role of the Adrenal Cortex in the Synthesis of Liver Gluthatione
Endocrinology 65, 1959, S. 172-177

44. WELGE-LÜSSEN,L., V.MÖSSINGER: Einfluß von intraocularen Eisenfremdkörpern auf den Aminosäuregehalt.
Heidelberger Berichte 70, 1969, S.389-395

45. DAVSON,H.: The Eye, Vol. I, second edition
Academic Press, New York, London, 1969

46. DUKE-ELDER: Textbook of Ophthalmology, Vol. VI,
S. 5988-5989, St. Henry Kimpton, 1954

47. ELLIS,P.P.: Pharmacological Effects of Corticosteroids.
Int. Ophthal.Clin. Vol.6, 1966,S.799-819

48. KARLSON,P.: Biochemische Wirkungsweise der Hormone.
Dtsch.Med.Wschr. 86, 1961, S. 668-673

49. SPAETH,G.L., L.v.SALLMANN: Corticosteroids and Cataracts.
Int.Ophthal.Clin. Vol.6,1966, S.915-928

50. KARLSON,P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
3. Aufl. 1962, Georg Thieme Verlag,Stuttgart

51. LEHNARTZ,E.: Einführung in die chemische Physiologie.
11. Aufl. 1959, Springer Verlag,Heidelberg

52. HAMPERL,H,: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie.
27. Aufl. 1966, Springer Verlag Berlin

53. MEISTER,A.: Biochemistry of the Amino Acids.
2. Aufl. 1960, Academic Press, New York

54. WATZKA,M: Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen
2. Aufl. 1962, Schattauer Verlag, Stuttgart

55. DARDENNE,U., H.BREUER: Zur Frage des Vorkommens von Steroidhormonen im Glaskörper v. Graef. Arch.f.Ophthalmol. 156, 1955, S. 283-292

56. GUERRY,D.: The use of the Sanborn electromanometer in the study of pharmacological effects upon the intraocular pressure. Trans.Amer. Ophthal.Soc. 49, 1951, S. 525 - 555

57. LANGHAM,M.E.: Influence of the intraocular pressure on the formation of the aqueous humour and the outflow resistance in the living eye. Brit.J.Ophthalm. 43, 1959, S. 7o5 - 732

58. BENNINGHOFF ,A.: Lehrbuch der Anatomie II, S. 349 Urban und Schwarzenberg München-Berlin

Abb. 2

Gegenüberstellung der Aminosäurekonzentration von Cysteinsäure, Taurin und Asparaginsäure (GP = glucoplastisch) im Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges (LA, Prednisolon) und rechten Auges (RA, Suspensionsflüssigkeit).

Die ersten Blöcke entsprechen den Mittelwerten und dessen Standardabweichung der Aminosäurekonzentration von normalen Kaninchenaugen, die darauf folgenden Werte nach 1, 3 und 6 wöchiger Behandlung. Ordinate : Konzentration in 10^{-8} Mol / g Frischgewicht; Abszisse : zeitlicher Ablauf in Wochen.

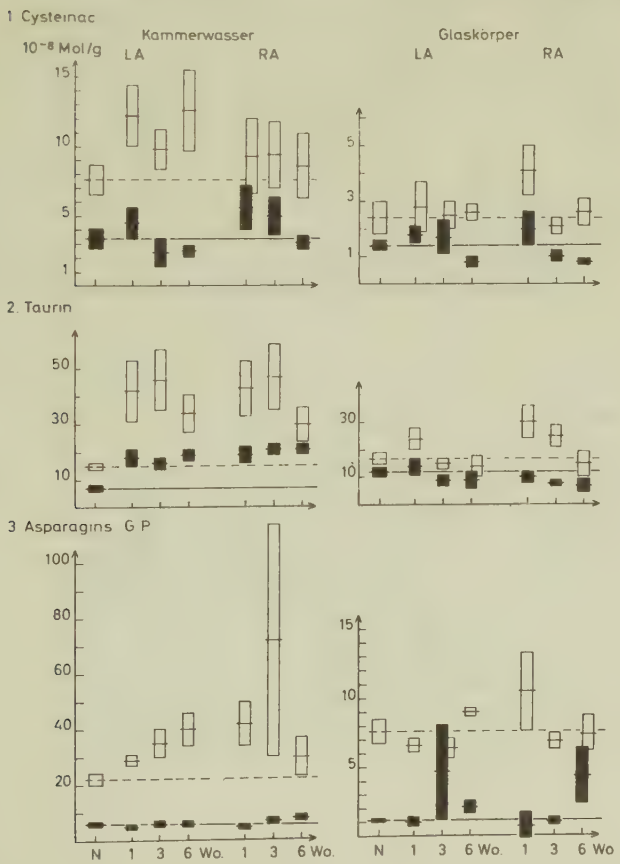


Abb.3

Gegenüberstellung der Aminosäurekonzentration von Threonin (GP = glucoplastisch, ess = essentiell) und Serin im Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges (LA, Prednisolon) und rechten Auges (RA, Suspensionsflüssigkeit).

Weitere Legende siehe Abb. 2

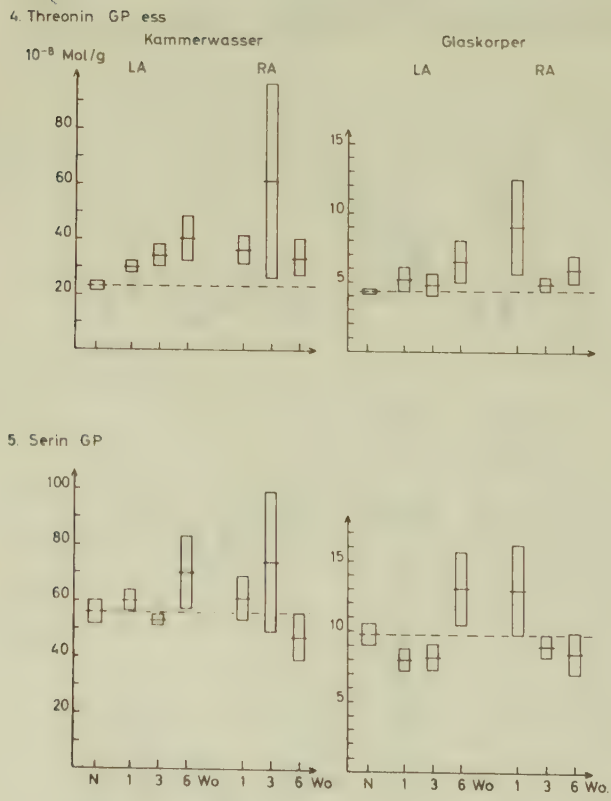


Abb. 4

Gegenüberstellung der Aminosäurenkonzentration von Glutaminsäure (Gp = glucoplastisch) und Glycin im Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges (LA Prednisolon) und rechten Auges (RA, Suspensionsflüssigkeit).

Weitere Legende siehe Abb. 2

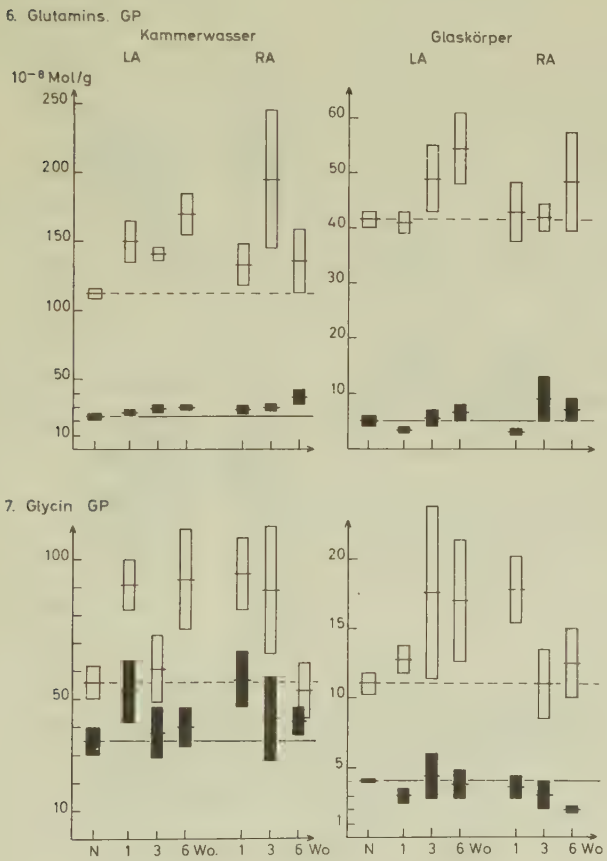


Abb. 5

Gegenüberstellung der Aminosäurekonzentration von Alanin und Valin (GP = glucoplastisch, ess = essentiell) im Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges (LA, Prednisolon) und rechten Auges (RA, Suspensionsflüssigkeit).

Weitere Legende siehe Abb. 2

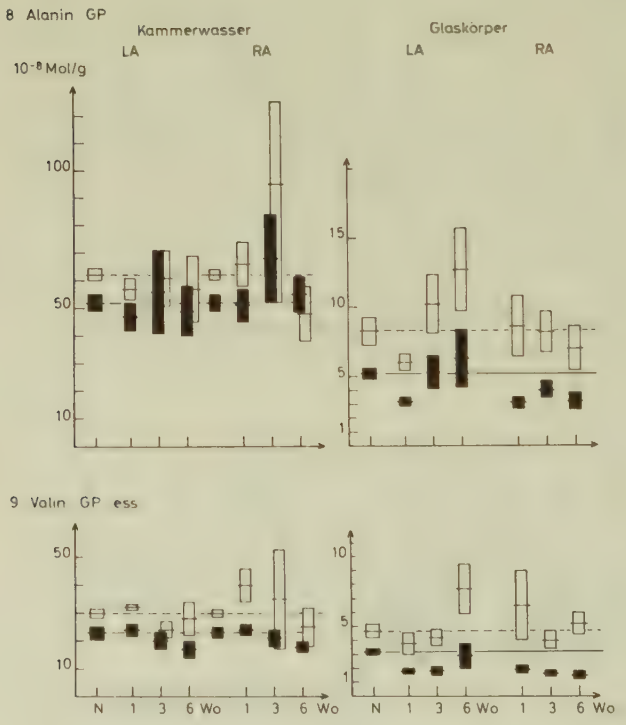


Abb. 6

Gegenüberstellung der Aminosäurenkonzentration von Methionin, Isoleucin und Leucin (GP = glucoplastisch KP = ketoplastisch, ess = essentiell) im Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges (LA, Prednisolon) und rechten Auges (RA, Suspensionsflüssigkeit).

Weitere Legende siehe Abb. 2

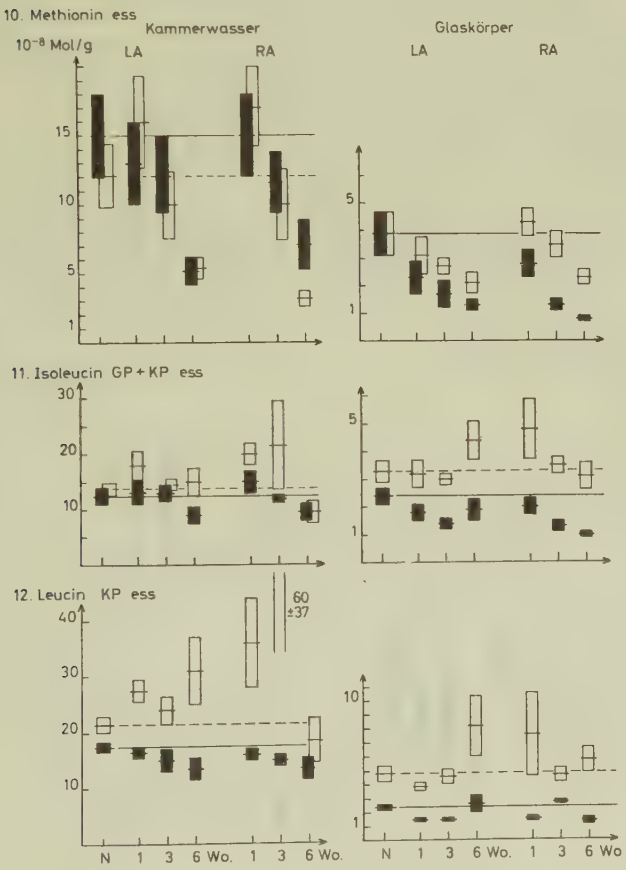


Abb. 7

Gegenüberstellung der Aminosäurenkonzentration von Tyrosin, Phenylalanin und Ornithin (GP = glucoplastisch, KP = ketoplastisch, ess = essentiell) im Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges (LA, Prednisolon) und rechten Auges (RA, Suspensionsflüssigkeit).

Weitere Legende siehe Abb. 2

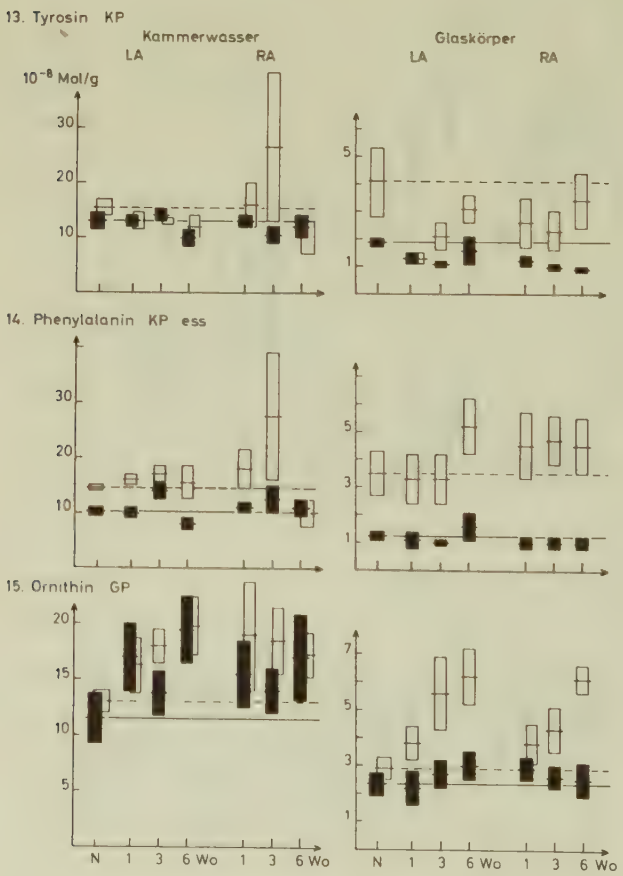


Abb. 8

Gegenüberstellung der Aminosäurenkonzentration von Lysin (GP = glucoplastisch, ess = essentiell), Histidin und Arginin im Kammerwasser und Glaskörper des linken Auges (LA, Prednisolon) und rechten Auges (RA, Suspensionsflüssigkeit).

Weitere Legende siehe Abb. 2

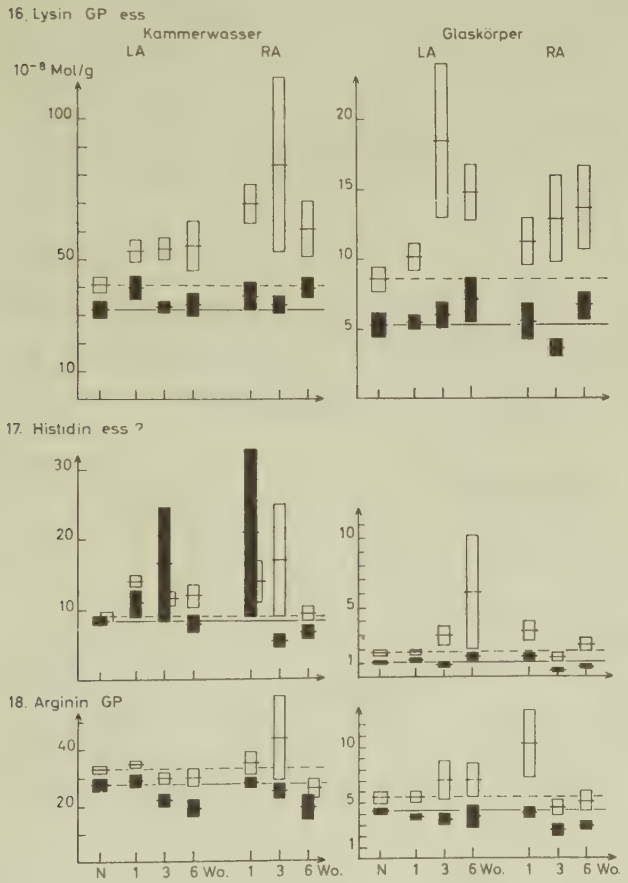


Abb. 9

Einzelwerte und Regressionsgerade für die Beziehung zwischen Kammerwasser und Glaskörper bei den freien Aminosäuren im linken Auge.

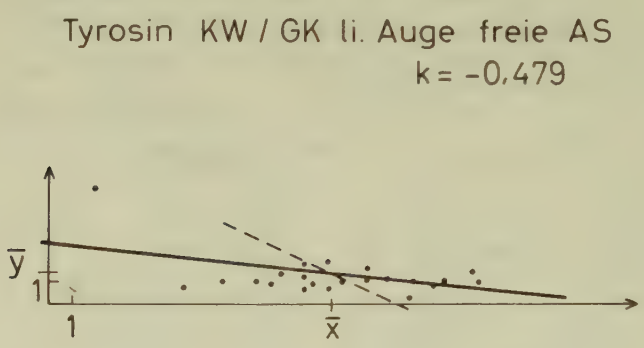


Abb. 10

Einzelwerte und Regressionsgerade für die Beziehung zwischen Kammerwasser und Glaskörper bei den freien Aminosäuren im linken Auge.

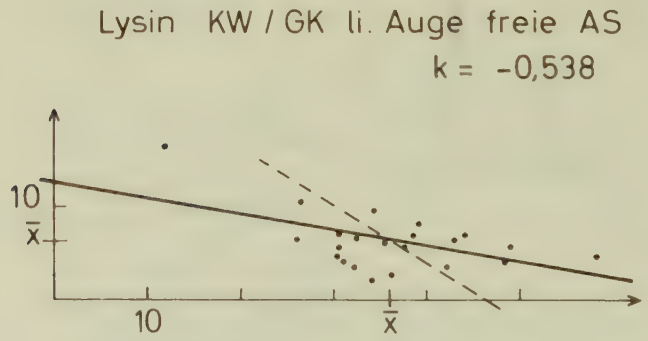
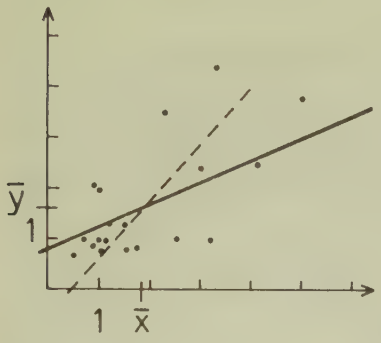


Abb. 11

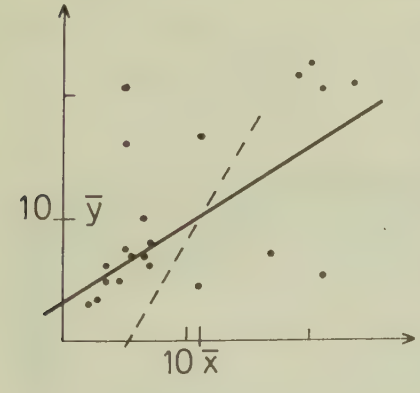
Einzelwerte und Regressionsgerade für die Beziehung zwischen rechtem und linkem Auge bei freiem Methionin im Glaskörper.



Methionin
re./li. Auge
GK freie AS
k = 0,647

Abb.12

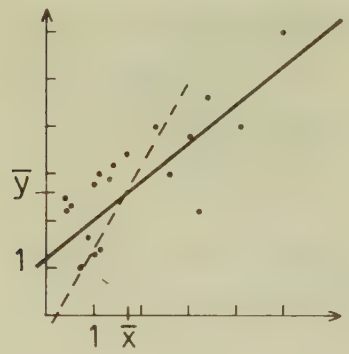
Einzelwerte und Regressionsgerade für die Beziehung zwischen rechtem und linkem Auge bei freiem Methionin im Kammerwasser.



Methionin
re / li Auge
KW freie AS
k = 0,581

Abb. 13

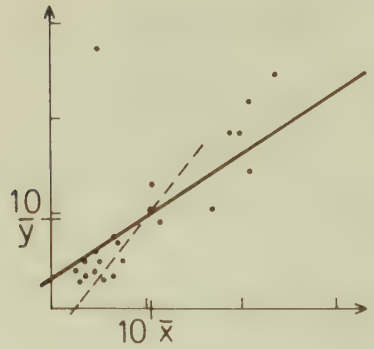
Einzelwerte und Regressionsgerade für die Beziehung zwischen gesamtem und freiem Methionin im Glaskörper des linken Auges.



Methionin ges / freie AS GK li. Auge
k = 0.695

Abb. 14

Einzelwerte und Regressionsgerade für die Beziehung zwischen gesamtem und freiem Methionin im Kammerwasser des linken Auges.



Methionin ges / freie AS KW li. Auge
k = 0,715

Abb. 15

2 Tage nach subconjunctivaler Injektion von Lösungsmittel : großer Bezirk von zerfallenden, polymorphkernigen Granulocyten. Die Bindehaut ist stark vorgebuckelt. PAS - Färbung, Vergrößerung 14,5 fach.

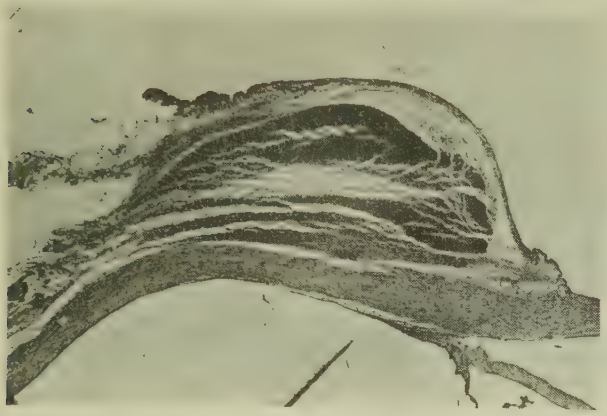


Abb. 16

2 Tage nach subconjunctivaler Injektion von Lösungsmittel : zerfallende Granulocyten, hyperämische Gefäße, teilweise desquamiertes Epithel.
PAS - Färbung, Vergrößerung 100 fach.

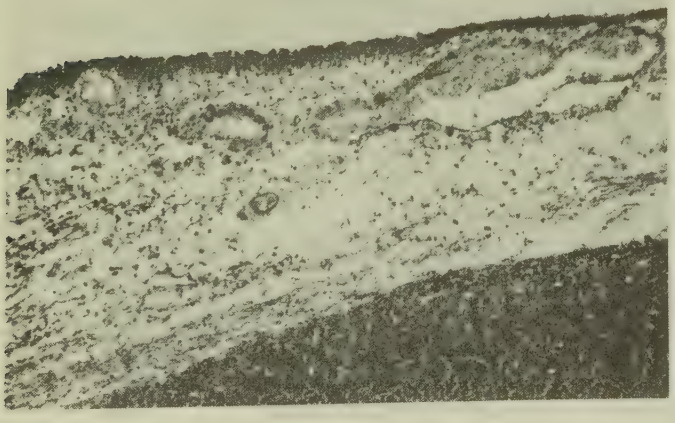


Abb. 17

4 Tage nach subconjunctivaler Prednisoloninjektion : langgestreckte Zone von zerfallenden, polymorphkernigen Leukocyten, die weit nach hinten reicht. PAS - Färbung, Vergrößerung 14,5 fach.

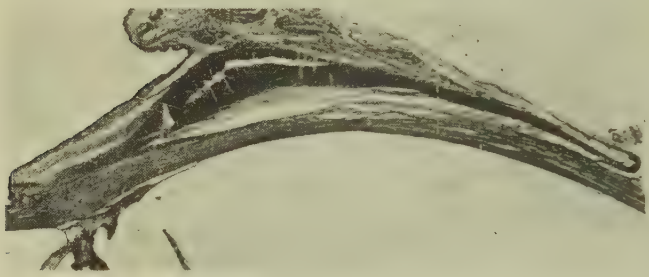


Abb. 18

4 Tage nach subconjunctivaler Prednisoloninjektion: Zone mit zerfallenden Granulocyten, der nach außen eine schmale Nekrosezone aufliegt.

PAS - Färbung, Vergrößerung 120 fach.

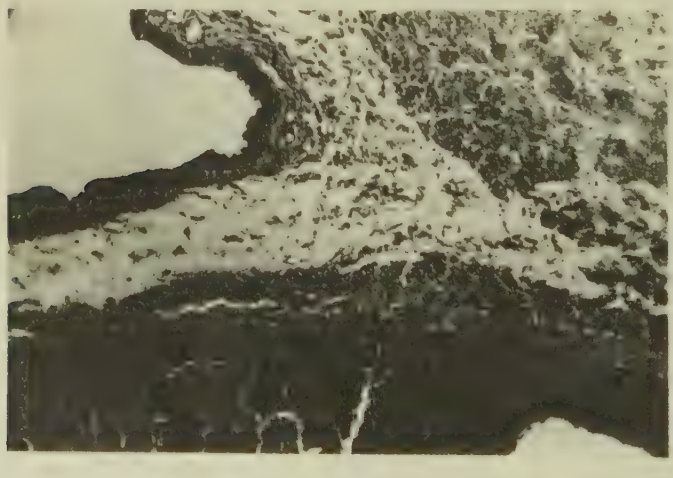


Abb. 19

4 Tage nach Injektion von Lösungsmittel : leichte Hyperämie mit vereinzelten Lymphocyten und Makrophagen. PAS - Färbung, Vergrößerung 120 fach.

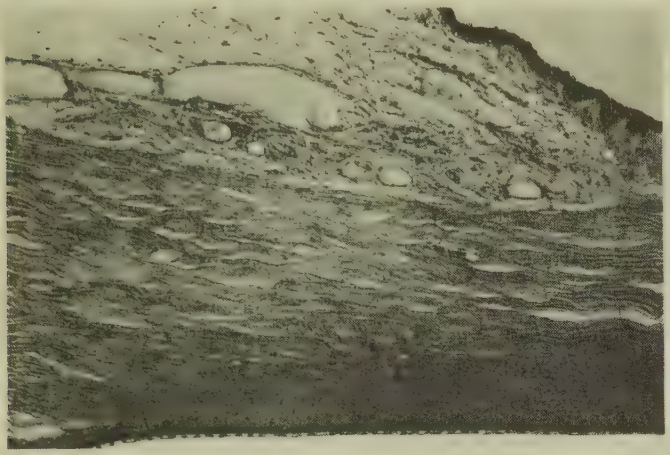


Abb. 20

8 Tage nach Injektion von Prednisolon : Zone von zerfallenden Granulocyten, der sich beiderseits eine Nekrosezone anschließt (links Sklera, rechts Conjunctiva). PAS - Färbung, Vergrößerung 120 fach.

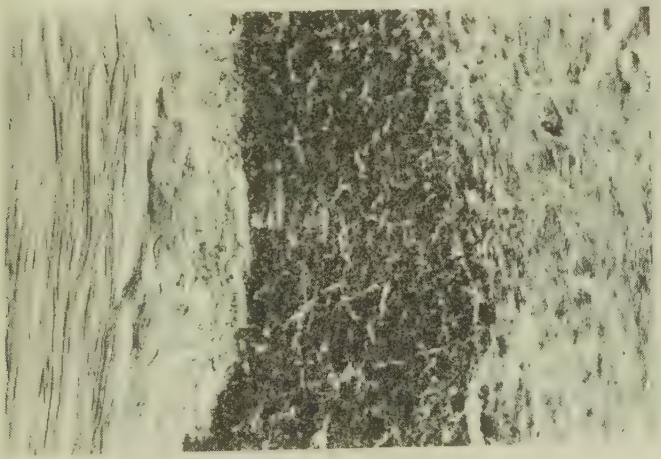


Abb. 21

14 Tage nach Injektion von Prednisolon : Vorwölbung der Bindehaut durch vermehrte Fibroblastenbildung. PAS - Färbung, Vergrößerung 120 fach.

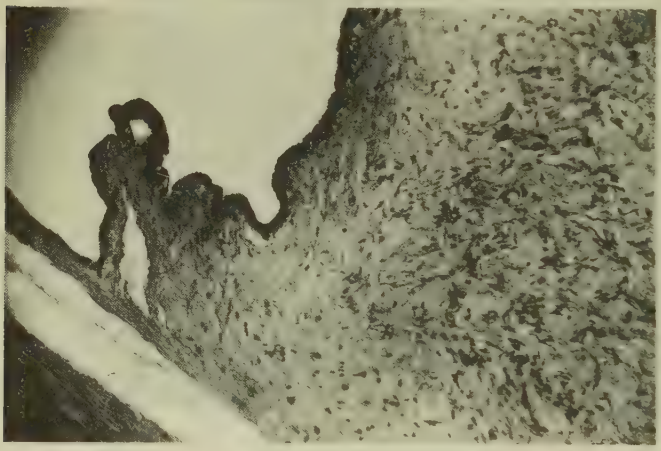


Abb. 22

14 Tage nach Injektion von Prednisolon : Infiltration von Lymphocyten und Leukocyten, zentral Fibroblastenbildung. PAS - Färbung, Vergrößerung 120 fach.

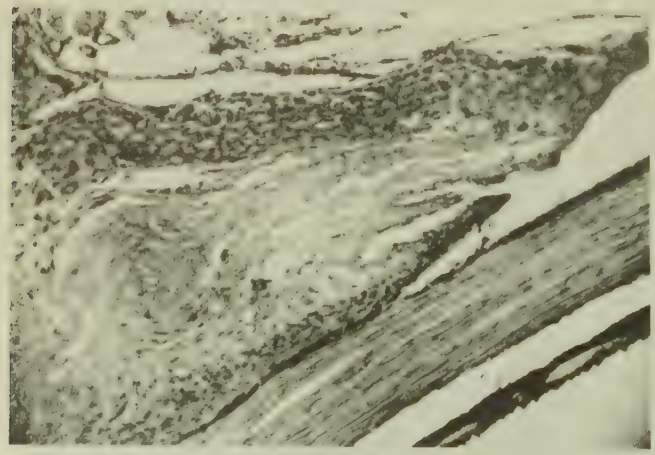


Abb. 23

42 Tage nach Injektion von Prednisolon : leichte Hyperämie und zellige Infiltration.

PAS – Färbung, Vergrößerung 100 fach.

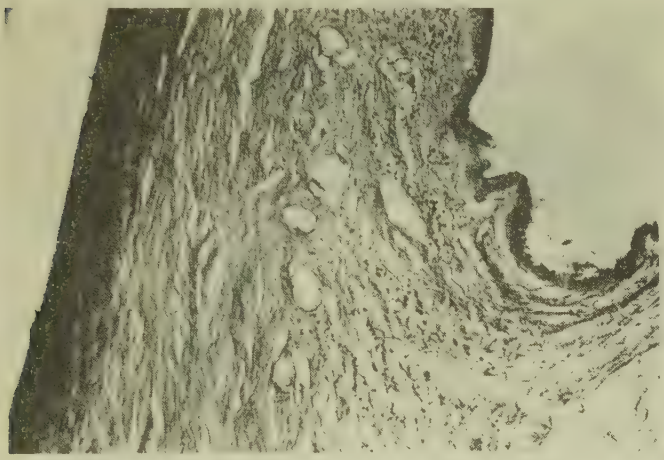


Abb. 24

6 Wochen kontinuierliche Therapie : starke Gewebsreaktion. An der Injektionsstelle Nekrose.

H.E. - Färbung, Vergrößerung 10,5 fach.

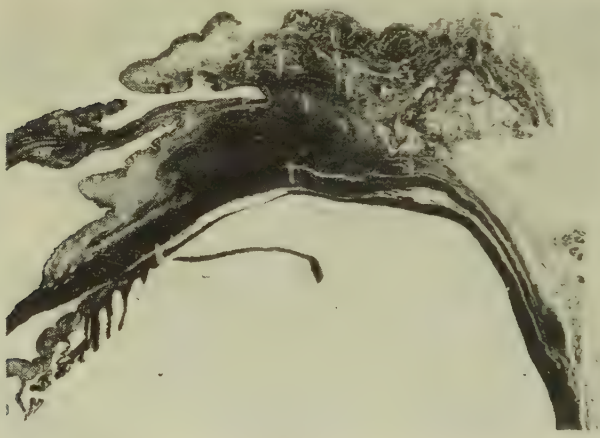
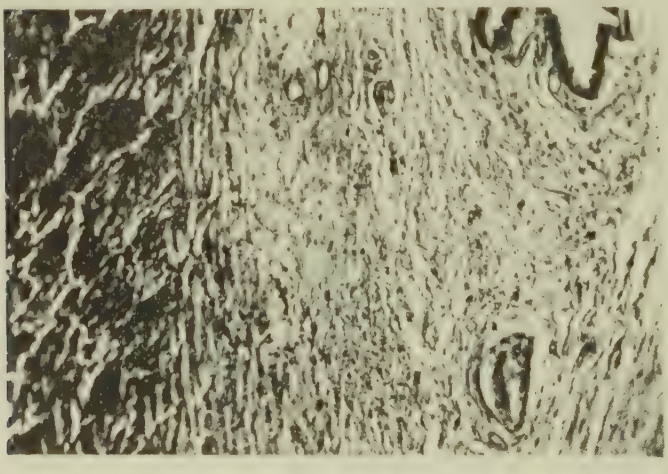


Abb. 25

6 Wochen kontinuierliche Therapie mit Prednisolon : große Gefäßlumina, starke Hyperämie und zellige Infiltration.

H.E. - Färbung, Vergrößerung 120 fach.



Herrn Prof. Dr. med. W. Straub danke ich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten und die Laboratorien seiner Klinik zu benutzen.

Herrn Doz. Dr.med. L. Welge-Lüßen danke ich für die wertvollen Anregungen und seinen ständigen Rat bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr.med. J. Freund und Frau P. Hoffmann danke ich für ihre Hilfe bei der Herstellung und Beurteilung der histologischen Präparate.

Ebenso danke ich Frau M. Ursprung und Herrn H. Prochazka für die freundliche Hilfe bei der Anfertigung der Zeichnungen und Photos.

Herrn Dr. G.W. Himmelmann danke ich für seine Hilfe bei der Durchführung der statistischen Berechnungen und Herrn Doz. Dr. Geyer für die Durchführung der parasitologischen Untersuchungen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Bommer, Dimroth, Englhardt, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Hupe, Janke, Karlson, Koecke, Korb, Kühnel, Mahr, Mattes, Niemeyer, Nöth, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Sahlfeld, Schiff, Schmidt, Schnell, Straub, Stuke, Walcher.

L e b e n s l a u f

Am 14. August 1948 wurde ich, Wilfried Weihe, als Sohn des Bauingenieurs Karl Weihe und seiner Frau Marianne, geb. Büchner, in Oberhausen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Oberhausen war ich von 1959 bis 1967 Schüler des Staatlichen Gymnasiums in Oberhausen und bestand dort am 7.7.1967 die Reifeprüfung.
Im Wintersemester 1967/68 begann ich in Marburg das Studium der Zahnmedizin. Die Zahnärztliche Prüfung beabsichtige ich Ende 1972 vor dem Prüfungsausschuß der Philipps-Universität Marburg abzulegen.